UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2007 N° :

APPORT DE LA GÉNÉTIQUE DANS LA COMPRÉHENSION DES ANOMALIES DENTAIRES

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée
et soutenue publiquement par

BINET Mélina
Née le 26 juillet 1980

En mai 2007 devant le jury ci-dessous

Président : Madame le Professeur Christine FRAYSSÉ
Assesseur : Monsieur le Professeur Alain JEAN
Assesseur : Monsieur le Docteur Assem SOUEIDAN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Brigitte ALLIOT-LICHT

INTRODUCTION :

Les dents représentent une réalité souriante ou douloureuse ! Au-delà des aspects esthétique, social ou sensitif, elles ont une forme, une fonction, une position qui sont le résultat de mécanismes cellulaires et moléculaires, génétiques et épigénétiques ainsi qu'environnementaux.

La dent est un organe d'origine épithélio-mésenchymateuse dont le développement peut présenter de nombreuses anomalies touchant leur nombre, leur position, la forme des couronnes, l'organisation des racines, la composition et la structure de l'émail, de la dentine et du cément. (130)

La connaissance, toujours plus importante, des mécanismes cellulaires et moléculaires expliquant le développement dentaire normal permet une meilleure compréhension de la genèse de ces différentes anomalies.

A l'inverse, la connaissance de l'étiologie d'une perturbation anatomique, cellulaire et métabolique peut conduire à l'identification des processus de développement impliqués dans l'expression de la normalité. (10)

Depuis la découverte de la molécule d'ADN par Watson et Crick, en 1963, des progrès considérables ont été réalisés, surtout ces dix dernières années, notamment grâce au séquençage du génome humain, sur la compréhension d'un certain nombre de maladies génétiques. (50)
La recherche en odontologie a également pu bénéficier de ces avancées. (140)

Dans ce travail, nous rappellerons donc, dans un premier temps, quelques notions de génétique moléculaire. Nous aborderons, ensuite, le développement normal d'une dent à travers les gènes du développement responsables des interactions épithélio-mésenchymateuses.
Puis nous ferons le point sur les techniques permettant de rechercher la cause génétique de ces anomalies et nous explorerons certaines d'entre elles communes ou rares, syndromiques ou isolées dont les bases génétiques commencent à être connues.

Nous nous demanderons quel rôle le chirurgien-dentiste peut jouer dans le diagnostic d'anomalies dentaires, dans l'accompagnement du patient et dans la participation de celui-ci à une consultation pluridisciplinaire spécialisée mais aussi dans la contribution à l'effort de recherche sur les anomalies dentaires génétiques. L'établissement de réseaux dentaires nationaux et internationaux entretiennent cet effort et font évoluer le domaine de la recherche fondamentale.

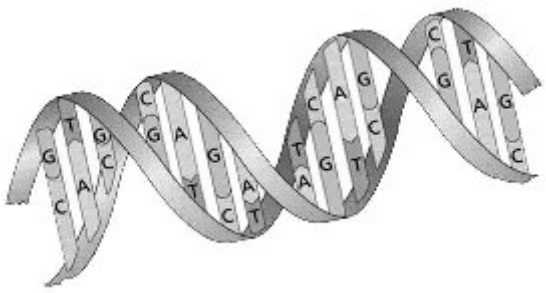
1 RAPPELS GENETIQUES:

Le corps humain est constitué d'une dizaine de trillions (10 milliards de milliards) de cellules ; Chacune d'entre elles contient les mêmes instructions qui spécifient l'information nécessaire pour « construire » et maintenir en vie un individu.
L'ensemble complet des instructions constitue le **génome humain**. (50, 117, 124)

1.1 LA STRUCTURE DE L'ADN :

L'**ADN** (acide désoxyribonucléique) possède une structure en double hélice constituée de deux chaînes anti-parallèles. Ces chaînes sont formées de la répétition de **nucléotides ou bases** qui sont au nombre de quatre : cytosine, thymine, adénine et guanine.

Représentation schématique de la molécule d'ADN.
www.ec.gc.ca/science/sandemar01/article2_F.html



Cette répétition de nucléotides constitue le « squelette » de chaque brin d'ADN.
Conventionnellement, on utilise la première lettre de chacune des **bases A, T, G, C** pour désigner les nucléotides composant l'ADN.
On parle également de paires de bases puisque chaque base d'une chaîne de l'ADN s'associe avec une base complémentaire de l'autre chaîne.
On ne s'intéressera, ici, qu'à l'ADN situé dans le noyau appelé ADN nucléaire et donc pas à l'ADN mitochondrial. (50, 117)

1.2 L'ADN PORTE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE :

L'enchaînement des bases de l'ADN constitue le **message génétique** ou **patrimoine génétique** d'un organisme qui peut être comparé à un texte écrit dans un alphabet à quatre lettres.
L'enchaînement particulier des nucléotides détermine le caractère unique de chaque personne.

L'établissement d'une **séquence d'ADN** sera la lecture base après base, de façon séquentielle, d'un morceau d'ADN.

Chez l'Homme, **l'ADN est en grande partie non codant** c'est à dire que certains gènes ne codent pas pour des protéines.
Même la séquence codante d'un gène est souvent interrompue par des séquences non codantes.
Les séquences codantes sont appelées **exons** et les séquences non codantes, **introns**.

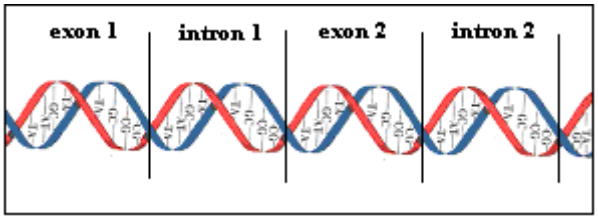


Schéma représentant un exemple d'agencement des exons et des introns sur l'ADN.
D'après Harry, 2001.

Un gène est un morceau de séquence d'ADN qui détermine l'information nécessaire pour coder une protéine spécifique.
On pense que le génome humain contient 20000 à 25000 gènes. (50, 117)

1.3 LA TAILLE DU GÉNOME :

On peut estimer la taille d'un génome en quantifiant l'ADN. Cette quantité sera exprimée, ici, en masse moléculaire dont l'unité est le Dalton ou en nombre de bases ou de paires de bases (pb).

1pb = $6{,}18.10^{2}$ Da.

Le génome humain fait environ 3000Mb (3000 millions) soit $1{,}854.10^{12}$ Da. (50)

1.4 L'ADN EST ORGANISÉ EN CHROMOSOMES :

Au moment de la division cellulaire (mitose), l'ADN est sous forme condensée.
Chez l'Homme, il est organisé en 46 chromosomes soit en 22 paires d'autosomes et 1 paire de chromosomes sexuels (XX ou XY).
Pour chaque chromosome, on définit un bras court (p) et un bras long (q).

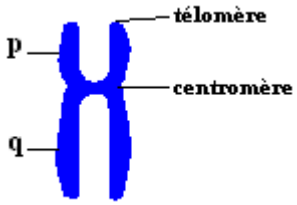


Schéma d'un chromosome sous sa forme condensée. *D'après Harry, 2001.*

23 chromosomes viennent du père tandis que les 23 autres viennent de la mère (à la suite de la fécondation de deux gamètes haploïdes issus **de la méiose**).
Les Hommes ont 22 paires d'autosomes et une paire XY de chromosomes sexuels.
Les femmes ont également 22 chromosomes sexuels mais une paire XX de chromosomes sexuels. (50, 117)

1.5 LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE L'EXPRESSION ET DE LA RÉGULATION DES GÈNES :

L'expression génique consiste en la succession de deux étapes permettant, à partir de la molécule d'ADN, d'obtenir une protéine assurant les fonctions cellulaires :

- l'ADN est copié en ARN prémessager (transcription) lui-même transformé en ARN messager par épissage des introns non-codants,

- puis cet ARNm est traduit en protéines (traduction).

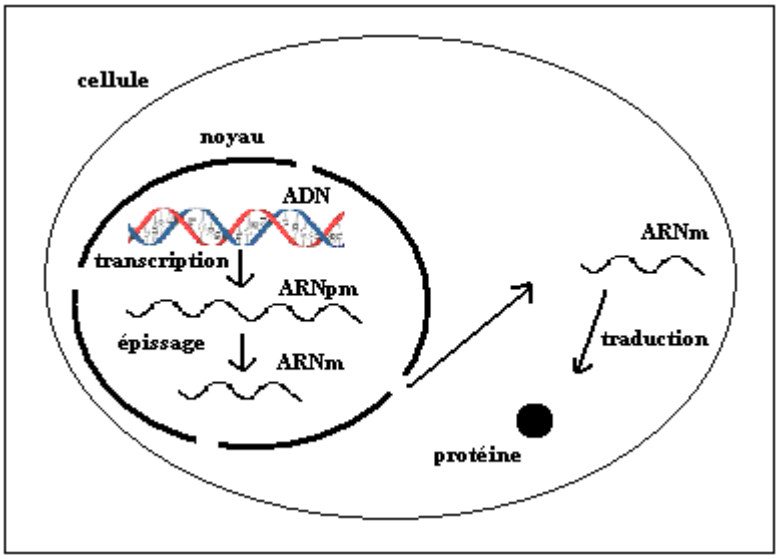


Schéma illustrant la décomposition de l'expression génique en deux étapes : la transcription et la traduction. *D'après Harry, 2001.*

Chaque protéine résulte de l'expression d'une séquence d'ADN qualifiée de gène.

L'expression de l'information génétique peut se résumer de la façon suivante : ADN → ARNpm → ARNm → protéines. (50)

1.5.1 La transcription :

La transcription correspond au mécanisme par lequel une séquence d'ADN est copiée en ARN prémessager.

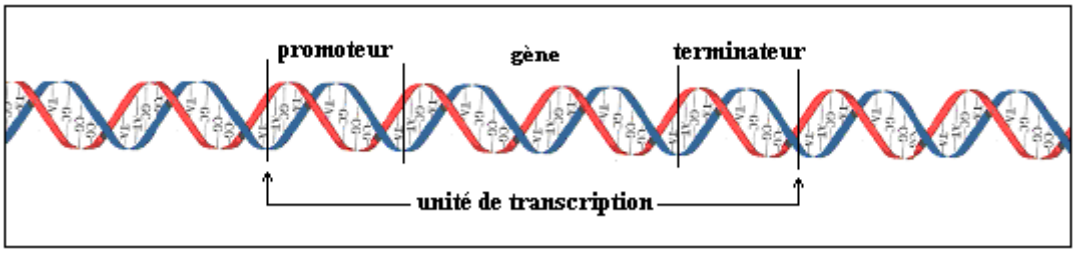
La transcription nécessite la présence d'un promoteur et d'un terminateur :

- **le promoteur** est un site spécifique de l'ADN au niveau duquel la transcription est initiée,
- le terminateur est une séquence spécifique signifiant l'arrêt de la synthèse de l'ARN.

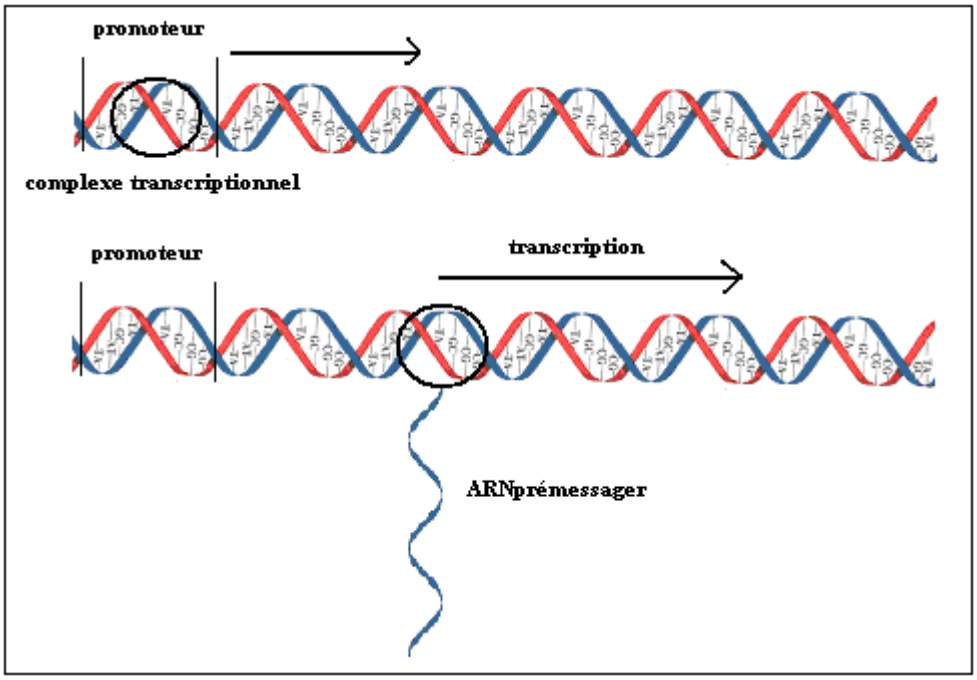
On appelle **unité de transcription** la séquence allant du promoteur au terminateur. Une unité de transcription peut contenir plusieurs gènes.

La transcription est réalisée au moyen d'un complexe transcriptionnel formé de plusieurs protéines dont une protéine de liaison, la **TBP** (pour *TATA box-binding-protein*) qui se fixe au promoteur du gène.

La transcription peut alors commencer. Elle se déroule au sein d'une « bulle de transcription » à l'intérieure de laquelle les deux bruns d'ADN se séparent sur une courte région.
On dit que l'ADN est transcrit en ARNpm. Un seul brin d'ADN est transcrit.



Organisation d'une unité de transcription. *D'après Harry, 2001.*



La transcription. D'après Harry, 2001.

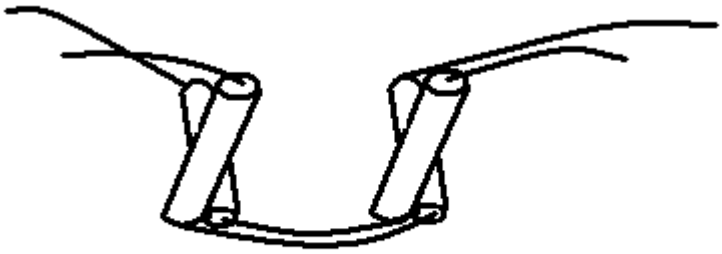
Le produit de transcription obtenu est nommé **transcrit primaire** ou **ARN pré messager**.
Il présente une taille beaucoup plus grande que l'ARNm. (50)

1.5.2 La régulation de la transcription :

- Les facteurs de transcription sont des protéines qui sont soit des facteurs indispensables à la transcription, soit des protéines de liaison qui reconnaissent des sites particuliers de l'ADN, soit des facteurs de régulation.

Ils possèdent deux domaines principaux : un domaine de fixation à l'ADN et un domaine d'activation de la transcription.

Les domaines de fixation présentent une conformation particulière telle que le motif hélice-coude-hélice ou le motif hélice-boucle-hélice. (50)



Le motif structural hélice-boucle-hélice d'un facteur de transcription.
D'après Harry, 2001.

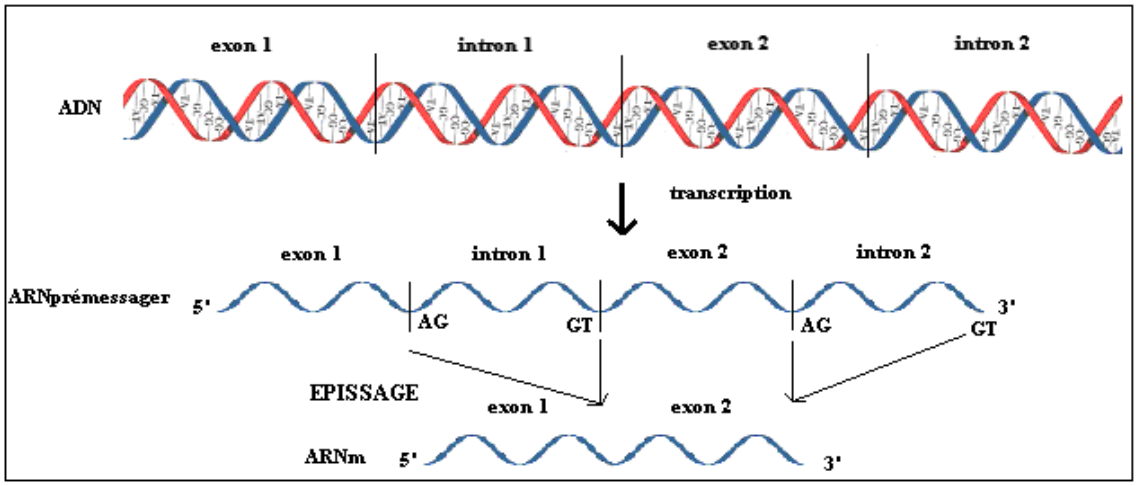
- On trouve dans le génome humain des séquences régulant l'activité des promoteurs mais situées loin en amont ou en aval de ceux-ci: **les « enhancers » ou activateurs.**

Ils stimulent l'activité des promoteurs par l'intermédiaire de facteurs de transcription qui interagissent avec les facteurs de transcription du promoteur. (50)

1.5.3 Maturation et épissage des ARN :

La maturation des ARN est l'étape qui permet d'obtenir, après la transcription, un ARN « opérationnel ».
A partir d'un pré-ARN on obtient un ARNm dit mature.

L'étape d'épissage est une étape particulière qui conduit à l'excision des introns.
Cette étape dépend de la présence de **sites spécifiques** sur le pré-ARN soient deux bases GT du côté 3' et deux bases AG du côté 5' de l'intron. (50)



Etape de l'épissage : élimination des introns. *D'après Harry, 2001.*

1.5.4 L'ARN messager :

L'ARNm (acide ribonucléique) est un acide nucléique simple brin.
La séquence d'ARN est complémentaire de celle du brin matrice et identique à celle du brin codant sauf que l'ARN présente des bases U (Uranine) au lieu de T dans l'ADN.

On désigne par le terme de **codon** un ensemble de trois nucléotides porté par un ARNm.

Du fait de la présence d'une **enveloppe nucléaire** séparant l'ARNm produit dans le noyau des ribosomes localisés dans le cytoplasme, la traduction ne peut commencer qu'après le **transport** de l'ARNm dans le cytoplasme. (50)

1.5.5 Le code génétique :

La relation qui existe entre une séquence d'ADN et la séquence de la protéine correspondante se nomme code génétique.

Une protéine est formée d'une succession d'**acides aminés.**

A un ensemble de trois nucléotides ou **codon** correspond **un acide aminé**.
Parmi ces codons, on distingue :

- **les codons d'initiation** AUG désignant l'acide aminé Méthionine.

- **les codons stop** encore appelés codons de terminaison ou codons non-sens. A ces codons ne correspond aucun acide aminé ce qui provoque **l'arrêt de la synthèse protéique.**
- et les codons d'élongation c'est à dire tous les autres codons qui désignent un acide aminé.

Certains codons peuvent désigner le même acide aminé, ils sont dits synonymes (code génétique redondant). (50)

Ala: GCU, GCC, GCA, GCG	**Leu:** UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG
Arg: CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG	**Lys:** AAA, AAG
Asn: AAU, AAC	**Met:** AUG
Asp: GAU, GAC	**Phe:** UUU, UUC
Cys: UGU, UGC	**Pro:** CCU, CCC, CCA, CCG
Gln: CAA, CAG	**Ser:** UCU, UCC, UCA, UCG AGU, AGC
Glu: GAA, GAG	**Thr:** ACU, ACC, ACA, ACG
Gly: GGU, GGC, GGA, GGG	**Trp:** UGG
His: CAU, CAC	**Tyr:** UAU, UAC
Ile: AUU, AUC, AUA	**Val:** GUU, GUC, GUA, GUG
INITIATION: AUG, GUG	**STOP:** UAG, UAA, UGA

Diagramme représentant la correspondance du code génétique entre acides aminés et codons. *D'après Harry, 2001.*

1.5.6 La traduction :

La traduction est le processus qui conduit à la synthèse des protéines à partir des ARNm. (117)

Le début de la synthèse protéique commence au signal d'initiation AUG.
La terminaison de la traduction se produit lors de la reconnaissance d'un codon stop.

Le codon d'initiation détermine **le cadre de lecture** de la séquence d'ARN.
En règle générale, un seul cadre de lecture conduit à la synthèse de la protéine.
Les autres cadres de lecture contiennent de nombreux codons stop ne permettant pas une synthèse protéique. (50)

Par exemple :

ARNm : 5' AUG UCA CCA GCU ACA GGG UUA ... 3'

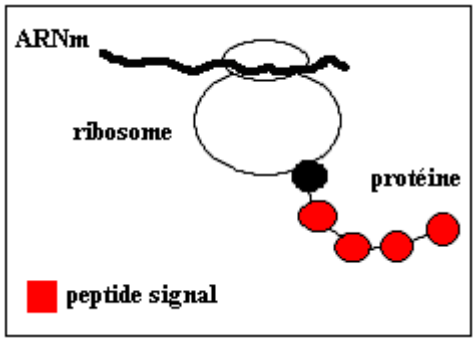
codon d'initiation

Protéine : N Met- Pro - Pro - Ala - Thr - Gly - Leu... C-terminal

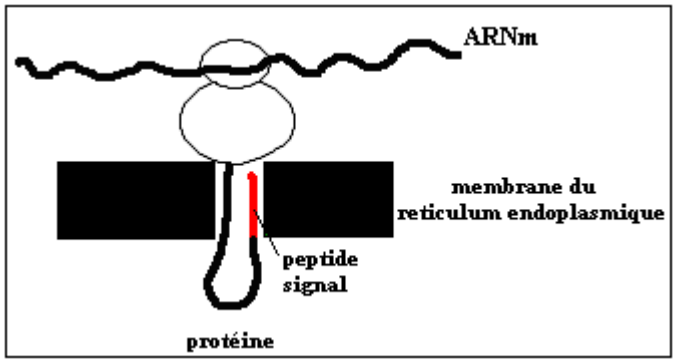
Les protéines destinées à utiliser les **voies de biosynthèse et de sécrétion** intègrent la lumière du réticulum endoplasmique en même temps que se fait la traduction. Ce mécanisme est appelé **translocation.**

Pour ce faire, le début de la protéine est transportée jusqu'au réticulum endoplasmique grâce à son **peptide signal**, une extension de 18 à 25 acides aminés en N-terminal de la protéine. (50)

Ce peptide signal sera ensuite clivé.



Initiation de la synthèse protéique.
D'après Harry, 2001.



Elongation de la synthèse protéique.
D'après Harry, 2001.

Il est à noter que même si chaque cellule du corps humain possède exactement le même ADN, chaque tissu du corps humain produit un lot unique de protéines.
Car, des gènes différents sont activés dans des types cellulaires différents en fonction du rôle spécifique de la cellule. (117)

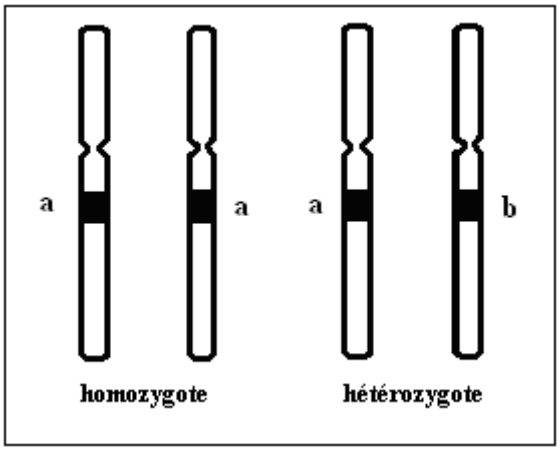
1.6 L'HÉRÉDITÉ :

1.6.1 Définitions :

Le terme **locus** désigne l'emplacement spécifique d'un gène sur un chromosome.
Les **allèles** désignent tous les variants possibles à un locus donné.

L'Homme est un organisme diploïde. Nous résultons de l'union de deux gamètes haploïdes, l'un issu du père et l'autre issu de la mère.
Un individu portera donc deux allèles pour chaque locus.

Lorsque les deux allèles sont identiques, cet individu est dit **homozygote** pour le locus considéré.
Lorsque les deux allèles sont différents, l'individu est dit **hétérozygote** pour ce même locus. (50)



Locus q21-23 du chromosome 4. D'après Mac Dougall et al., 1999.

Chaque individu est caractérisé par son **génotype** qui correspond à une combinaison allélique.
L'expression de ces allèles, le ou les caractères que l'on observe, constitue le **phénotype**.

Cependant, **la corrélation génotype/phénotype** n'est pas toujours possible car **un seul gène peut produire différentes protéines**.
Par exemple, lors de l'épissage, on pourra obtenir différentes isoformes d'ARNm de taille différente en fonction des excisions (épissage alternatif). Ces ARNm variés issus d'un même gène donneront des protéines avec des fonctions différentes. (50)

1.6.2 Les maladies génétiques héréditaires :

- En génétique humaine, le généticien analysera la transmission des caractères au sein de familles. Son but est de construire un modèle permettant d'expliquer le lien entre les caractères des descendants et ceux des parents en prenant en compte les modalités de transmission et d'expression de ces caractères.

Pour ce faire, des **arbres généalogiques** sont retracés.
Ces arbres portent également le nom de ***pedigrees*** (anglicisme dérivé du français « pied de grue » !, en référence à la structure ramifiée du diagramme).

Le mode de transmission d'une maladie sera déduit de la répartition des sujets sains et des sujets malades au sein d'une même famille.

Une difficulté supplémentaire liée à l'étude des maladies génétiques humaines est que l'analyse porte sur un petit nombre d'individus. Afin de minimiser les biais d'échantillonnage liés à la taille de l'effectif, le plus grand nombre de générations doit être étudié. (50)

- L'analyse des arbres généalogiques constitue l'outil de base pour le conseil génétique.
Le conseil génétique consiste à évaluer la probabilité qu'un enfant à naître soit atteint d'une maladie héréditaire.

Pour ce faire, chez le couple consultant, un **dépistage** conduisant au **diagnostic** de la maladie doit être réalisé.
Le dépistage se fait à l'aide de tests cliniques (signes cliniques d'une maladie) et/ou biologiques.

Le dépistage et le diagnostic peuvent aussi être réalisés sur le fœtus, notamment lorsque les parents sont à « haut risque » et que des enfants atteints sont déjà nés de cette union.
On parle alors de **diagnostic prénatal**. (50)

- En santé publique, deux paramètres sont évalués, l'incidence et la prévalence d'une maladie.
L'incidence désigne le nombre de nouveaux cas d'une maladie par unité de temps dans une population.
La prévalence est le rapport du nombre de personnes atteintes sur le nombre total de personnes constituant une population. (50)

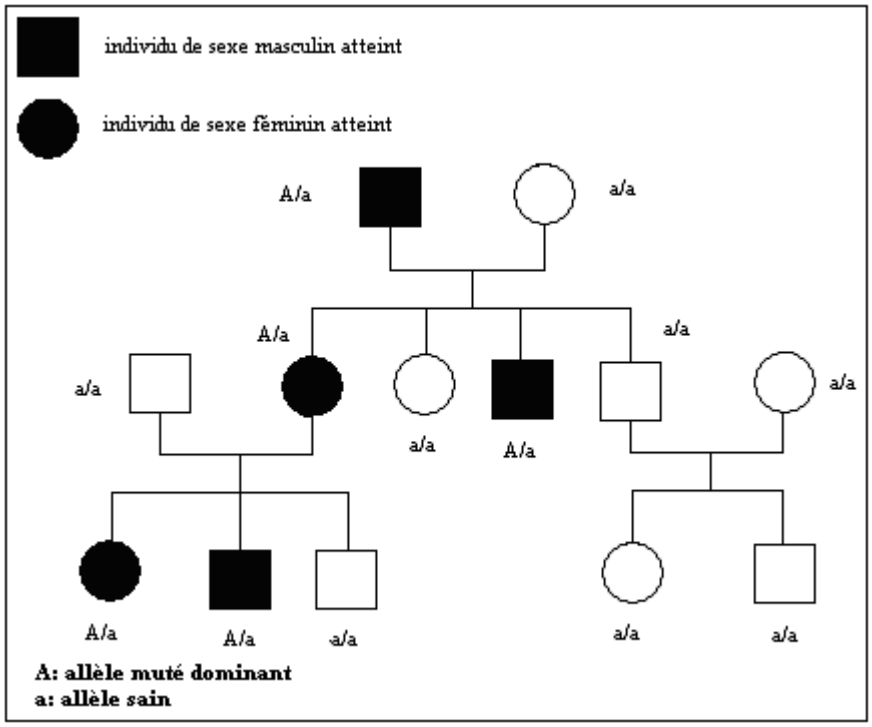
On différencie les maladies monogéniques dues à un défaut d'un seul gène (la mucoviscidose) des modèles d'hérédité polygéniques multifactoriels dus à plusieurs facteurs d'origine génétique ou environnementale (agénésies dentaires). (19)

1.6.2.1 Les maladies autosomiques dominantes :

Une maladie autosomique est une maladie non liée à un chromosome sexuel.
Une maladie autosomique dominante se déclare **lorsque l'un des deux allèles d'un gène donné est défectueux.**

- Tout sujet atteint a un parent atteint.
- Dans une fratrie, les deux sexes sont touchés à proportion égale.
- La probabilité pour qu'un sujet atteint transmette la maladie à son enfant est de ½.

La maladie s'étend verticalement car, généralement, chaque membre de la famille qui porte l'allèle muté dominant a les symptômes de la maladie. (117)



Exemple d'un famille ayant une maladie dominante autosomique. *D'après Harry, 2001.*

Dans certaines circonstances, les critères énoncés ne permettent pas d'identifier une maladie dominante autosomique. Trois critères en sont responsables : l'apparition d'une néomutation, la pénétrance incomplète d'une maladie et son expressivité variable.

1.6.2.1.1 L'apparition d'une néomutation :

Lorsqu'un sujet malade est issu de parents sains, l'apparition d'une **néomutation ou mutation *de novo*** peut être invoquée.
Il s'agit d'une nouvelle mutation ayant eu lieu dans un gamète de l'un des parents.
Ces mutations sont généralement rares mais ce mécanisme est assez fréquent pour certaines maladies. (50)

1.6.2.1.2 La pénétrance incomplète :

Dans certains cas, un individu phénotypiquement sain peut être porteur d'une maladie dominante autosomique. On dit alors que la **pénétrance** de la maladie est incomplète.

Cependant, cet individu est un porteur sain et peut transmettre la maladie à sa descendance qui l'exprimera.
On observe alors « un saut de génération ». (50)

1.6.2.1.3 L'expressivité variable :

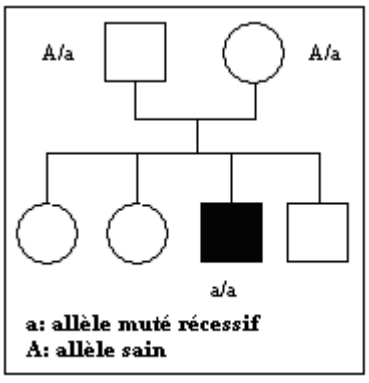
Certaines maladies présentent des signes cliniques variables. On parle alors d'**expressivité variable.**

Par exemple, l'agénésie dentaire familiale des incisives latérales a une expressivité variable. Certains membres d'une famille présenteront une seule agénésie gauche tandis que d'autres présenteront une agénésie droite ou encore deux agénésies d'incisives latérales. (50)

1.6.2.2 Les maladies autosomiques récessives :

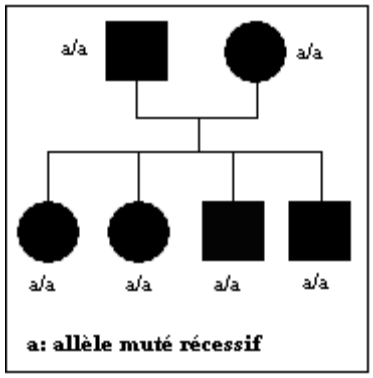
La transmission récessive signifie que **deux allèles anormaux du gène** doivent être présents pour que la maladie se déclare chez un individu.

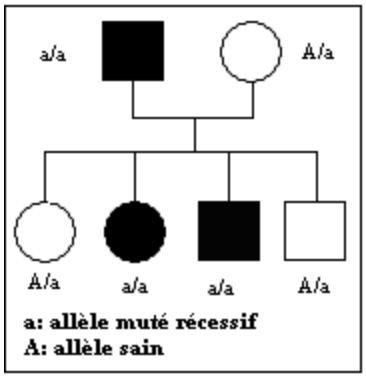
Les parents de l'individu malade ne présentent pas nécessairement de symptômes mais sont tous les deux porteurs d'un allèle muté du gène.
- Lorsqu'il y a présence de la maladie au sein d'une fratrie, sa probabilité est de ¼ lorsque les parents sont des porteurs sains.
- Les deux sexes sont touchés dans une proportion égale. (50, 117)



Exemple d'une famille ayant une maladie récessive autosomique.
D'après Harry, 2001.

N.B. : L'un ou les deux parents peuvent être malades, de telles sortes que l'on obtient 50% d'individus malades ou 100% d'individus malades.





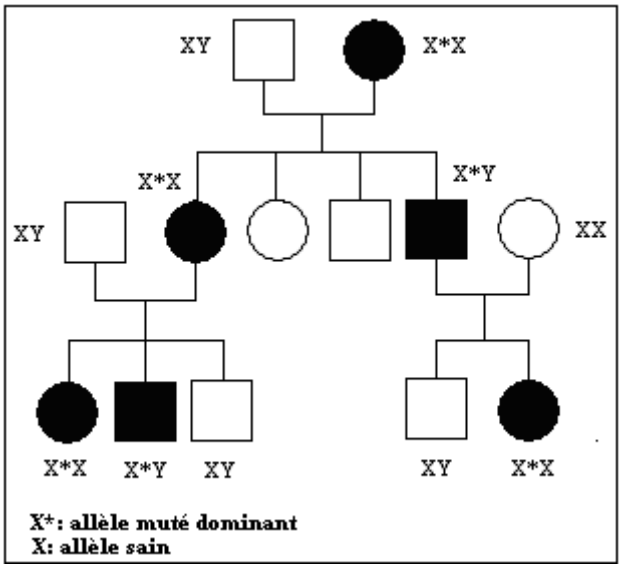
Exemples de familles ayant une maladie autosomique récessive où au moins l'un des parents est malade.

1.6.2.3 Les maladies dominantes liées à l'X :

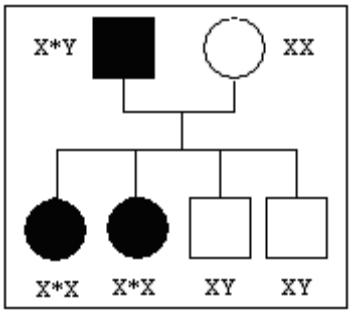
Dans le cas d'un gène muté situé sur le chromosome X, si la mutation est dominante,

- toute femme atteinte transmettra la maladie à la moitié de ses garçons et de ses filles,

- tout homme atteint transmettra la maladie à toutes ses filles mais à aucun de ses fils. (50)



Exemple d'une famille ayant une maladie dominante liée à l'X où une mère atteinte transmet la maladie à la moitié de ses filles et de ses fils. *D'après M. Harry, 2001.*



Exemple d'une famille ayant une maladie dominante liée à l'X où un père atteint transmet la maladie à toutes ses filles mais pas à ses fils. *D'après M. Harry, 2001.*

Cependant, les femmes atteintes ont des signes cliniques moins importants que les hommes.

En effet, les femmes ont deux chromosomes X. Pendant le développement, **l'un des deux chromosomes X est inactivé** dans les cellules, au hasard, pour permettre un équilibre en dosage de chromosome X entre hommes et femmes. (117)

Ce phénomène a été observé par Lyon (phénomène de **lyonisation**): dans certaines cellules, le chromosome X paternel est inactivé alors que dans d'autres, c'est le chromosome X maternel. Ce qui conduit à une mosaïque cellulaire et donc à une mosaïque d'expressivité de la maladie.

Ainsi, dans certaines cellules du corps, le chromosome X qui porte l'allèle muté est inactivé tandis que dans d'autres cellules, c'est le chromosome « normal » qui est inactivé. (117)

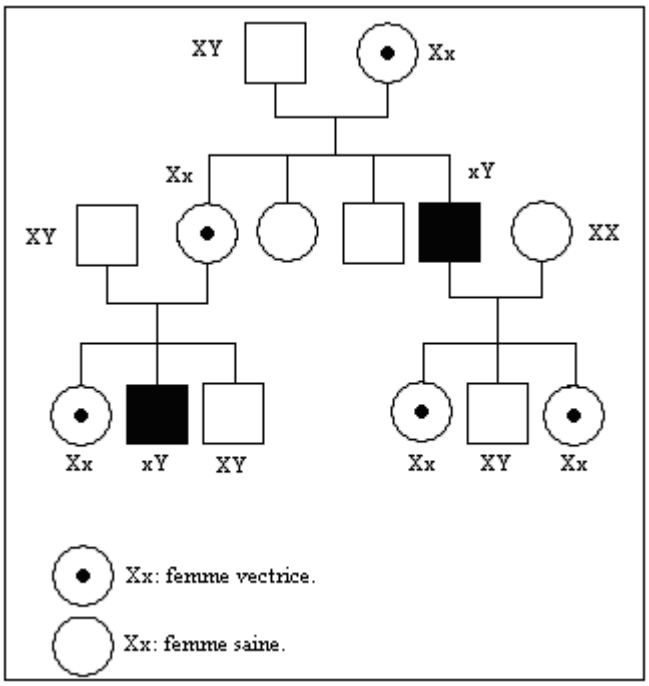
1.6.2.4 Les maladies récessives liées à l'X :

Si la mutation située sur le chromosome X est récessive, tous les hommes sont malades (par absence d'annulation de l'expressivité du X malade par un X sain) et les femmes peuvent être porteuses saines ou présenter des symptômes légers. (117)

- Il y a beaucoup plus d'hommes que de femmes atteintes.
- Une femme **vectrice** xX (porteuse d'un allèle malade) s'unissant à un homme sain XY aura la moitié de ses garçons malades xY et la moitié de ses filles vectrices de la maladie.
- Une femme malade xx s'unissant à un homme sain XY aura tous ces garçons malades xY et toutes ses filles vectrices xX.

- Une femme vectrice xX s'unissant à un homme malade xY aura la moitié de ses fils malade et la moitié de ses filles malade tandis que l'autre moitié sera vectrice. (50, 117)

N.B. : Chez la femme, l'inactivation du X est en moyenne de 50% (c'est à dire 50% de X maternel inactivé et 50% de X paternel inactivé). Cependant, l'inactivation se produisant au hasard, le X maternel peut être d'avantage inactivé que le X paternel et inversement.
Ainsi, les femmes vectrices pourront présenter des signes cliniques de la maladie par inactivation biaisée du X malade.



Exemple de famille ayant une maladie récessive liée à l'X. *D'après M. Harry, 2001.*

A côté de cette hérédité dite Mendélienne, certaines maladies montrent un modèle d'hérédité complexe (hérédité polygénique) dont le phénotype peut être influencé par des facteurs non-génétiques tels que des facteurs environnementaux. (117)

1.6.2.5 Le modèle d'hérédité polygénique :

Dans ce modèle , la proportion des patients malades est plus importante à l'intérieure d'une famille que dans la population générale mais moins importante que pour une marque d'hérédité génétique seule, telle que nous l'avons vu précédemmment. (16, 87)

Deux cas sont possibles :

- soit une combinaison de nombreux facteurs génétiques, **avec des mutations dans plusieurs gènes,** et environnementaux (agents chimiques, médicaments,

alimentation ?) représente un risque, pour les individus apparentés au malade, d'être eux-mêmes malades.

Chacun de ces facteurs a un petit effet et prédispose à la maladie. (87)

- soit il existe un **défaut d'un seul gène**, responsable de la maladie ; **mais des gènes modificateurs, et des facteurs environnementaux interfèrent avec l'expression phénotypique de ce gène.**

Un gène modificateur est un gène qui modifie l'expression phénotypique de certains autres gènes. (87)

La complexité des maladies génétiques réside dans ce paradoxe, deux patients porteurs de la même mutation peuvent ne pas présenter les mêmes signes cliniques, voire ne pas en présenter. (105)

1.7 LES MUTATIONS :

Toute modification d'une séquence nucléotidique ou affectant l'agencement ou le nombre de gènes est appelée mutation. (50)

1.7.1 Les mutations somatiques et germinales :

Toutes les mutations ne sont pas héréditaires.

- **Si une mutation affecte une cellule de la lignée somatique, c'est à dire une cellule qui ne sera jamais à l'origine de gamètes (spermatozoïdes ou ovules)**, la modification n'est pas transmise à la descendance et ne sera portée que par le patient. Certaines mutations somatiques sont à l'origine de maladies humaines telles que certains cancers.

- **Si une mutation affecte la lignée germinale**, c'est à dire des cellules à l'origine de gamètes, elle pourra être héréditaire à condition qu'elle ne soit pas létale ou qu'elle n'entraîne pas de stérilité. (50)

1.7.2 Les mutations nucléotidiques :

La majorité des maladies génétiques humaines sont provoquées par des changements très subtils de l'ADN. (117)

Les mutations nucléotidiques n'affectent qu'un nombre limité de nucléotides.

Elles peuvent se manifester sous forme de substitutions, de délétions ou d'insertions :

- la **substitution** est le remplacement d'une base par une autre (aussi appelée transition ou transversion selon le type de base concerné),
- l'**insertion** est l'ajout d'une ou de quelques bases,
- la **délétion** est la perte d'une ou de plusieurs bases. (50)

Exemple :

séquence d'origine :	ATGCCGTA
substitution	ATGC**G**GTA
insertion	ATGCC**A**GTA
délétion	ATGC_GTA

La plus fréquente des mutations est une substitution d'une seule paire de bases. (117)

1.7.3 Les effets de ces mutations :

1.7.3.1 Les effets des mutations situées dans les séquences codantes :

Selon leur nature et leur localisation sur l'ADN (région codante ou non codante), les mutations auront plus ou moins de conséquences.

Si la mutation affecte la séquence codante d'un gène, **la structure et donc la fonction de la protéine pourront être altérées**.
Par contre, **si la mutation touche une séquence régulatrice d'un gène, c'est l'une des étapes de l'expression génique qui sera altérée** (par exemple l'épissage, l'efficacité de transcription, le transport)**.** (50)

- Heureusement, la grande majorité des mutations est sans conséquence phénotypique.

Même dans les régions codantes, certaines substitutions peuvent être sans effet sur les protéines synthétisées.
On distingue :

- les mutations silencieuses qui ne modifient pas l'acide aminé,

Exemple : AGG → **C**GG

Arg → Arg

- des mutations neutres qui changent l'acide aminé mais pour un autre de même nature physico-chimique. (50)

- En revanche, certaines substitutions peuvent être dommageables :

- en conduisant à **l'arrêt de la transcription**, par transformation d'un codon en un **codon stop**. La protéine alors synthétisée, trop courte, est généralement inactive ou détruite (par le mécanisme de reconnaissance du non-sens).
On parle alors de **mutation non-sens**,

Exemple : CAG → **U**AG

Gln → **STOP**

- en provoquant l'allongement de la transcription, par transformation d'un codon stop en un codon codant.
La protéine synthétisée est alors trop longue,

- en modifiant le message porté par le transcrit, par modification du sens d'un codon qui désignera un autre acide aminé.
Il s'agit d'une **mutation faux-sens**. (50)

Exemple : UCC → U**G**C

Arg → **Cys**

- L'addition ou la délétion de nucléotides peut **changer le cadre de lecture** d'une région codante en modifiant la nature du triplet si le nombre de bases inséré ou délété est différent de trois ou d'un multiple de trois.
Ce sont des mutations **« frameshift » ou** des mutations **« déplaçant le cadre de lecture ».** (50)

Exemple :

Séquence originale : U C **C** C A G U G C G U A

Arg Gln Cys Val

Délétion : U C **C A G U G C G U A …**

(3ème base **C**) ~~Arg~~ ~~Ser~~ ~~Ala~~

1.7.3.2 Les effets des mutations situées dans les sites d'épissage :

Les sites donneurs et accepteurs d'épissage sont situés respectivement aux limites exon/intron et intron/exon.

Le site donneur d'épissage est donc situé en N-terminal de l'intron devant être éliminé tandis que le site accepteur d'épissage est situé en C-terminal de ce même intron.
Les séquences signal, permettant la reconnaissance de l'intron à éliminer, comprennent à leur extrémité deux bases GT du côté 5' et deux bases AG du côté 3'. (50)

Exemple:

Exon3	Intron3	Exon4
5' …CAG | **GT**A	T**AG** |	TTA CTA…
site donneur		site accepteur

Une mutation (substitution, délétion, insertion) dans ces sites spécifiques engendrera une perturbation de leur reconnaissance par la machinerie d'épissage.

Ainsi, deux cas sont possibles :

- **soit l'intron n'est pas reconnu en tant qu'intron mais en tant qu'exon** ; il n'est donc pas éliminé.

Ainsi, lors de la traduction, le cadre de lecture peut être altéré ce qui conduit à la formation de codons stop et donc à une terminaison prématurée de la protéine.

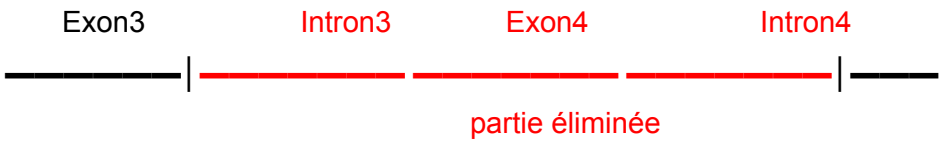
Exemple d'altération du cadre de lecture:

	Exon 3	Intron 3
Normal	5' CAT GAG | **GT**C TAT CTA AAT…. 3'	
Délétion (1ère base G de l'intron 3)	5' CAT GAG | **T**CT ATC **TAA** **STOP**	3'

- soit on obtient un « saut d'exon ».

Dans ce cas, l'intron et l'exon adjacent sont éliminés en même temps comme s'il s'agissait d'un intron seul. On perd alors un certain nombre d'acides aminés correspondant à l'exon perdu sans changement du cadre de lecture. (134)

Exemple de saut d'exon :



1.8 ETUDE DE LA VARIABILITÉ EN GÉNÉTIQUE :

Le polymorphisme est un mécanisme par lequel les individus présentent des variations à l'intérieur du champ de ce qui est considéré comme biologiquement normal.

La plupart des polymorphismes consistent en des changements d'un seul nucléotide. Ces changements ont lieu à une haute fréquence dans le génome humain. (87)

La plupart des mutations impliquées dans l'hérédité multifactorielle sont des polymorphismes ou variants génétiques.

Ces polymorphismes :

- **sont fréquents et peuvent se retrouver chez des individus non atteints,**
- **sont plus fréquentes dans la population des individus atteints,**
- **sont souvent des variants "fonctionnels", ce qui veut dire qu'ils modifient légèrement l'activité de la protéine,**
- **peuvent accroître la SUSCEPTIBILITE ou la PREDISPOSITION à certaines maladies.**

C'est ce que l'on appelle **les facteurs génétiques de susceptibilité**.

Souvent, chaque mutation confère un risque relativement faible, qui s'ajoute à celui des autres. (129)

A partir de ces bases, nous allons maintenant étudier les gènes qui interviennent dans le développement dentaire normal.
On les nomme les gènes régulateurs du développement.

2 ODONTOGENESE ET GENES REGULATEURS DU DEVELOPPEMENT :

La compréhension du développement normal des dents joue un rôle important et complémentaire dans la recherche de gènes impliqués dans des anomalies dentaires ; comprendre le développement normal des dents, c'est aussi mieux comprendre leur développement anormal.

Le développement embryonnaire des dents repose sur une série de signalements inductifs réciproques entre deux tissus adjacents : l'épithélium et le mésenchyme. (103)

2.1 LES GÈNES RÉGULATEURS DU DÉVELOPPEMENT DANS L'ODONTOGENÈSE:

La morphogenèse des dents, comme le développement de l'embryon entier est sous contrôle génétique strict.
La dent est l'un des organes dont le développement commence à être compris au niveau génétique. (159)

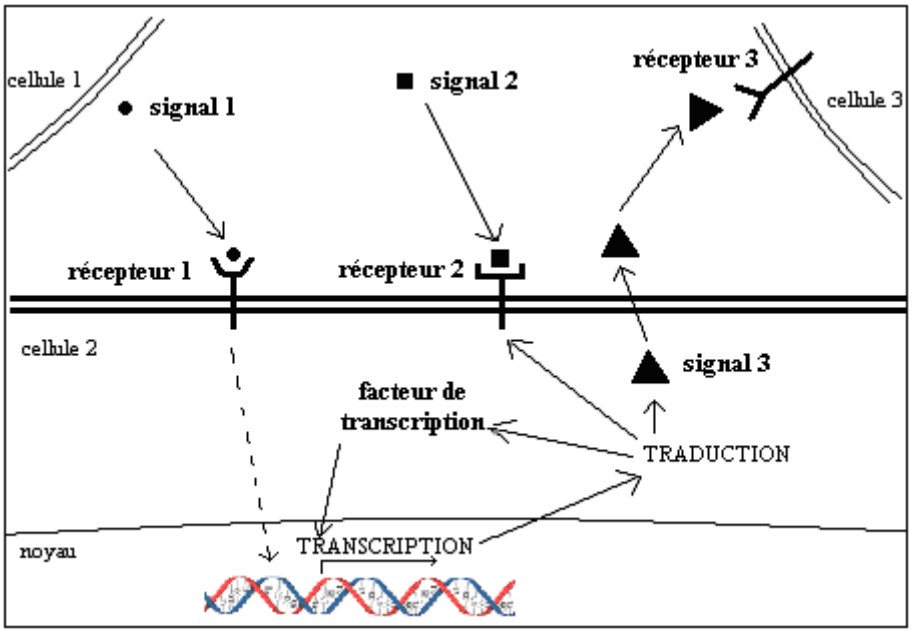
2.1.1 Les gènes régulateurs du développement :

Les gènes régulateurs du développement, largement étudiés chez la drosophile, sont des gènes hautement conservés pendant l'évolution, cela signifie que les mêmes gènes régulent le développement de tous les animaux.

De plus, les gènes liés au développement dentaire précoce ont aussi des fonctions régulatrices dans le développement d'autres organes.
En d'autres termes, **des groupes similaires de gènes gouvernent le développement de tous les organes chez tous les animaux, dont les dents** qui sont présentes uniquement chez les vertébrés.

Toutes les cellules ont les mêmes gènes, mais l'environnement de ces cellules conduit à favoriser ou à réprimer l'expression de certains gènes.

Les gènes identifiés comme étant importants pour la communication précoce entre l'épithélium et les cellules ectomésenchymateuses comprennent principalement ceux qui codent pour les molécules signal, leurs récepteurs et les facteurs de transcription. (159)



Représentation schématique des réseaux de signalisation régulant la communication cellulaire durant le développement. *D'après Thesleff, 1998.*

2.1.1.1 Les gènes de réseaux de signalisation codant pour des molécules signal :

- **Les molécules signal** sont des protéines qui agissent comme signaux secrétés entre les cellules. Elles sont codées par des gènes appelés **gènes de réseaux de signalisation**. (164, 157)

Cette communication entre des cellules très proches est aussi appelée **induction embryonnaire**.

La cellule inductrice produit la substance signal laquelle se lie à un récepteur spécifique dans une cellule répondeuse et induit une cascade impliquant de nombreuses molécules. La cascade finit dans le noyau où des facteurs de transcription sont activés régulant l'expression génique et déterminant la nature de la réponse cellulaire au signal. (157)

Ces molécules, **hautement conservées durant l'évolution**, appartiennent à plusieurs familles et ne sont pas spécifiques au développement dentaire. (161)

Parmi elles :

- la famille des **SHH** (*Sonic HedgeHogs*),
- la famille des **TGF-β** (*Transforming Growth Factor)* dont font partie, notamment les **BMP** (*Bone Morphogenetic Proteins*) et l'**Activine**,
- la famille des **FGF** (*Fibroblast Growth Factors*),
- celle des **Wnt** (*Wingless pathway*)**.**
- la dernière famille ajoutée à la liste est la famille des **TNF** (*Tumor Necrosis Factor*) incluant l'**Ectodysplasine**. (157, 161)

  - **Le gène EDA1 (*Ectodysplasine-A*)** est un gène régulateur du développement exprimé dans **les follicules pilleux, les glandes sudoripares et les dents**.

Son homologue chez la souris est le gène ***Tabby****.*

Il code pour une protéine transmembranaire avec un domaine cytoplasmique, un domaine transmembranaire et un domaine extracellulaire.

Cette protéine transmembranaire est clivée sous l'action d'un signal (**Wnt**) libérant le ligand **Ectodysplasine 1** (EDA1) hors de la cellule tel un signal diffusible.

Ce ligand se lie au **Récepteur de l'Ectodysplasine (EDAR)** d'une autre cellule permettant la formation d'un complexe de transduction du signal par l'intermédiaire de la **protéine adaptatrice EDARADD**.

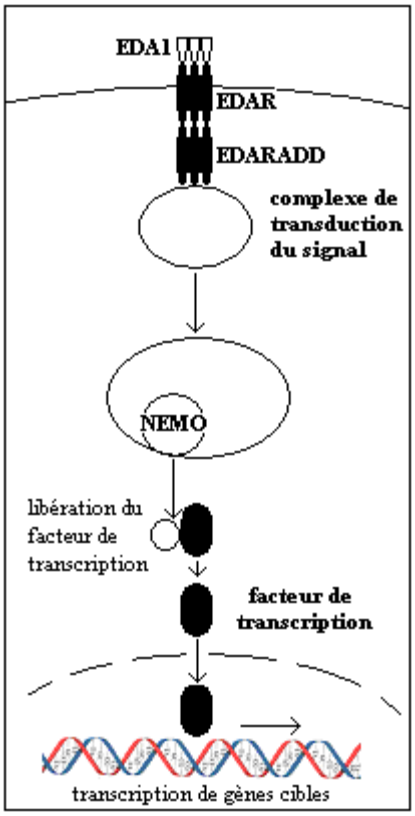
A son tour, ce complexe active une cascade signalétique faisant intervenir la protéine du gène **NEMO** et permettant la libération d'un facteur de transcription.

Enfin, ce facteur de transcription est transloqué dans le noyau et active des gènes cibles.

Quant à EDA2 (Ectodysplasine isoforme 2), il se lie au récepteur **XEDAR** et active le même complexe.

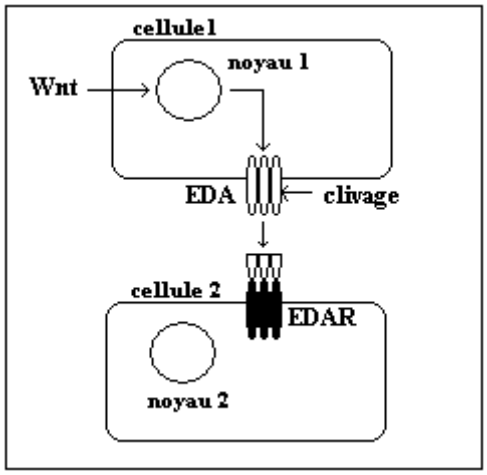
En cas d'absence de l'une ou l'autre de ces protéines, c'est tout le processus qui en souffre. (172, 106)

2



Représentation schématique de la voie de signalisation impliquant EDA1 et son récepteur EDAR. *D'après Wisniewski et al., 2002 et Morlon et al., 2005.*

1



EDA1, EDAR, EDARADD et NEMO présentent un phénotype chez l'homme.
En effet, des perturbations de ces gènes sont responsables d'un syndrome, la dysplasie ectodermique anhydrotique/hypohydrotique présentant différentes anomalies concernant les cheveux (calvitie), les dents (hypodontie, anodontie) et les glandes sudoripares (agénésie). (130)

- **Axin2** (pour *Axis Inhibition protein 2*), également appelée « conductine » ou « axil » est une protéine de **la voie de signalisation Wnt**.

Des expérimentations chez la souris ont révélé que la cascade signalétique Wnt est cruciale pour l'odontogenèse.

Axin2 agit comme régulateur négatif du signalement Wnt en augmentant la formation du complexe de dégradation des β-catenines car ces dernières agissent comme des oncogènes et favorisent la prolifération cellulaire par activation de la transcription de gènes cibles du signalement Wnt.

Axin2 est donc un gène suppresseur de tumeurs.
Par ailleurs, **la régulation ou la modulation du signalement Wnt est essentielle durant certaines étapes du développement dentaire**.

Des mutations de ce gène sont à l'origine de différents types de tumeurs et d'agénésies dentaires. (85, 107)

Toutes ces molécules permettent la communication entre les éléments épithéliaux et mésenchymateux du germe dentaire mais aussi à l'intérieur d'une même couche et ce à plusieurs étapes du développement.
De plus, beaucoup de ces molécules s'expriment simultanément. (157)

Les signaux dans chaque famille ont leurs propres récepteurs et leur propre cascade intra cellulaire (cascade de phosphorylation), on parle de **voies de signalisation ou encore de réseaux de signalisation**.
Par exemple, le gène EDA1 code pour la protéine Ectodysplasine ayant pour récepteur spécifique EDAR. Cette liaison permet la formation d'un complexe de transduction du signal qui déclenche une cascade signalétique induisant la libération d'un facteur de transcription qui agira dans le noyau.

D'autres signaux impliqués dans le développement dentaire incluent EGF, les neurotrophines et le signalement Notch. Mais, leurs fonctions restent, à l'heure actuelle, largement inconnues. (66)

- Les récepteurs de signaux définissent la compétence des cellules à répondre aux prochains signaux. (157)

EDAR est un exemple de récepteur. *Downless* est l'homologue du gène EDAR chez la souris.

2.1.1.2 Les gènes maîtres de régulation codant pour des facteurs de transcription:

Les facteurs de transcription sont des protéines nucléaires qui agissent pour **réguler l'expression ou la transcription de gènes en réponse aux signaux.** (157, 164) **Ils se fixent à l'ADN**.

Ces protéines sont codées par des **gènes maîtres de régulation tels que Pax ou Runx.**
En effet, ils régulent à la fois l'identité et la formation des structures embryonnaires.

Le développement dentaire dépend de plusieurs facteurs de transcription clefs.
Les différents groupes de facteurs de transcription sont déterminés en fonction de la région de la molécule se liant à l'ADN telle que le domaine *Runt* pour le facteur de transcription Runx ou le domaine *Paired* pour le facteur de transcription Pax. (157)

Ces gènes maîtres de régulation qui codent pour des facteurs de transcription peuvent être des gènes à homeobox.

2.1.1.2.1 Les gènes à homeobox :

Les gènes à homeobox sont **des gènes maîtres de régulation spécifiques**.
Au niveau moléculaire, cela signifie que ces gènes codent pour **des facteurs de transcription spécifiques** qui régulent l'expression de gènes cibles. (27, 29)
Les gènes à homeobox possèdent une séquence d'ADN de 180 paires de base, appelée **« homéoboîte »,** hautement conservée dans l'évolution.
Cette « homéoboîte » code pour une séquence de 60 acides aminés appelée **homéodomaine**.
Cet homéodomaine a une haute affinité pour l'ADN et se lie à un autre gène régulant sa transcription. (96)

En dehors de ce site commun de liaison, les gènes homeobox possèdent d'autres sites de liaison spécifiques.

Les gènes à homeobox sont divisés en deux groupes : les homéogènes et les gènes à homeobox divergents.

2.1.1.2.1.1 Les homéogènes ou gènes Hox :

Ils dirigent l'identité segmentaire et l'information de position sur l'axe antéro-postérieur de l'embryon appelée la segmentation. (127)
Nous ne les étudierons pas car ils ne s'expriment pas dans l'extrémité céphalique de l'embryon..

2.1.1.2.1.2 Les gènes à homeobox divergents :

Un certain nombre de gènes de cette sous-famille contenant une « homéoboîte » est exprimé dans les cellules migratoires et post migratoires, dérivées des crêtes neurales céphaliques avant toute manifestation morphologique de développement dentaire.
Ces gènes sont des membres des classes Barx, Dlx, Lhx, Pitx, et Msx…(29, 137)

- **La famille des gènes Dlx (pour *Distal-less homeobox*)**, ainsi appelés à cause de leur homologie avec le gène de la drosophile, consiste chez les mammifères en six gènes distincts : Dlx1/2/3/5/6/7, qui sont des activateurs transcriptionnels. (96)

Dans le génome des mammifères, ces gènes sont arrangés en paires convergentes (Dlx1/2, Dlx3/7, Dlx5/6), les gènes de chaque paire ayant des domaines d'expression similaires. (29)

- ✓ **Dlx3** est exprimé par les améloblastes, les odontoblastes, les ostéoblastes et les chondroblastes.

Deux régions situées de chaque côté de l'homéoboîte agissent comme des activatrices transcriptionnelles.

De plus, la région située en N-terminale de l'homéodomaine est requise pour la localisation du facteur de transcription DLX3 dans le noyau, pour la liaison spécifique à l'ADN, pour l'activation de la transcription et pour l'interaction avec d'autres facteurs de transcription tels que Msx1.

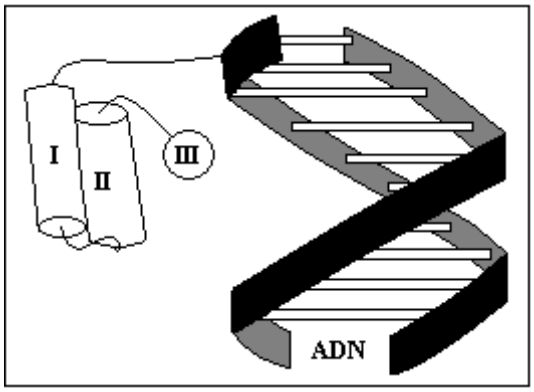
Dlx3 est impliqué dans le syndrome tricho-dento-osseux dans lequel l'amélogenèse et la dentinogenèse sont perturbées. (35)

- **La famille des gènes Msx (pour *Muscle segment homeobox*)**.

Elle compte trois membres : Msx1, Msx2 et Msx3.

Chez les mammifères, Msx1 et Msx2 sont exprimés **dans le premier arc branchial et les germes dentaires**. (130)

- ✓ **Msx1** possède un homéodomaine constitué des hélices I, II et III qui forment un motif hélice-tour-hélice responsable de la liaison à l'ADN.



Représentation schématique de la liaison à l'ADN de l'homéodomaine (hélices I, II et III) de la protéine Msx1. *D'après Vastardis et al., 1996.*

La protéine **Msx1 interagit avec d'autres homéoprotéines** dont les membres de la famille **Dlx** par un mécanisme antagoniste.

En effet, les protéines Dlx sont des activateurs transcriptionnels alors que les protéines Msx sont des répresseurs transcriptionnels. (159, 161)
Msx1 interagit aussi avec TBP et d'autres composants du complexe transcriptionnel pour jouer le rôle de répresseur transcriptionnel de gènes cibles. (92, 94)

La spécificité de liaison à l'ADN, la stabilité de la protéine, la répression transcriptionnelle et les interactions avec d'autres protéines se font par plusieurs acides aminés conservés (séquence consensus) de l'**homéodomaine**.
Les interactions avec les protéines Dlx et TBP se font tout particulièrement par l'intermédiaire de la région N-terminale de l'homéodomaine. (26)

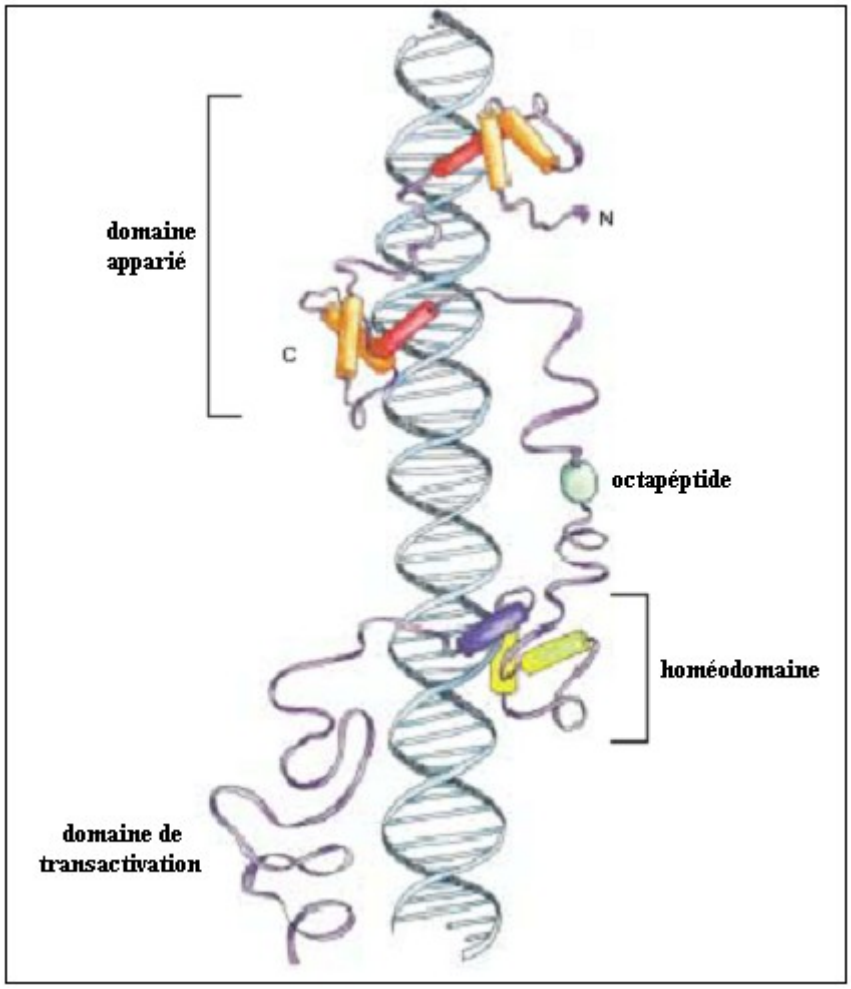
Msx1 est, par ailleurs, associé aux agénésies dentaires isolées ou syndromiques.

La famille des gènes Pax (pour *Paired homeobox*) consiste en neuf membres partageant un domaine de liaison à l'ADN de 128 acides aminés contenant des résidus conservés durant l'évolution.
Ce domaine est appelé **domaine apparié** à cause de son homologie avec le gène apparié de la drosophile. (96)

. Pax9 code pour un **facteur de transcription** de 341 acides aminés contenant, en plus du **domaine apparié** et de **l'homéodomaine** :

- un domaine C-terminal d'activation de la transcription appelé domaine de transactivation et,
- un domaine de répression de la transcription appelé l'octapéptide. (94, 102)

Le domaine apparié est structurellement composé de deux sous-domaines possédant chacun un motif hélice-tour-hélice distincte qui permettent l'interaction spécifique de la protéine à des gènes cibles de l'ADN.
Le motif hélice-tour-hélice de son sous-domaine N-terminal détermine la stabilité de l'interaction à l'ADN tandis que celui du sous-domaine C-terminal détermine la liaison préférentielle aux séquences spécifiques d'ADN.
Une région spécifique est requise pour **les interactions protéine-protéine avec Msx1**. (69, 102)



Représentation schématique de la protéine Pax9 et de ses différents domaines fonctionnels. *D'après Chi et Epstein, 2002.*

Comme Msx1, Pax9 est associé aux agénésies dentaires.

- La famille des gènes Pitx (pour *Pituitary homeobox*) ou Otlx compte trois membres.

- ✓ **Pitx2** est essentiel pour le développement, entre autres, des yeux, des structures cranio-faciales, des dents, du cerveau, du cœur, de la paroi ventrale du corps, de la symétrie gauche/droit.

Il existe 4 transcrits alternatifs (A, B, C et D) issus du même gène Pitx2 codant pour des protéines de longueur différente.

Ces 4 isoformes possèdent le même **homéodomaine** et la même région C-terminale mais ont une région N-terminale différente par épissage alternatif des quatre premiers exons.

L'un des rôles de Pitx2 est de promouvoir la prolifération cellulaire.

De plus, il **régule positivement l'activité de Dlx2**, un autre facteur de transcription impliqué dans le développement dentaire précoce. (171)

On l'appelle aussi le gène RIEG car, chez l'homme, il est lié au syndrome de Rieger. (130)

- **La famille Barx (pour *Bar class homeobox)*** se compose de deux gènes à homeobox.

L'expression de Barx1 est limitée aux germes des molaires.
L'expression des gènes Barx-1 et Barx-2, à la fois dans les processus palatins et les germes dentaires, rappelle la fréquente association, chez l'homme, des fentes palatines non-syndromiques avec des anomalies dentaires. (130)

- **La famille Lhx (pour *Lim homeobox domain*)**

Deux gènes Lim spécifiques: Lhx6 et Lhx7 ont un rôle dans la polarité du 1er arc branchial. (130)

2.1.1.2.2 Autres gènes maîtres de régulation non à homeobox:

- **Lef1 (pour *Lymphoid enhancer factor-1*)** aussi appelé TCF-1α est un membre de la famille des protéines HMG (*High Mobility Group*).

Cette famille consiste en trois sous-familles unifiées par la présence d'un domaine de liaison à l'ADN de 85 acides aminés.
Lef1 n'active pas directement la transcription mais confère plutôt une courbure dans le brin d'ADN, facilitant ainsi l'habilité d'autres facteurs de croissance à activer la transcription.
Des expériences effectuées chez les souris déficientes en Lef-1 montrent que ce gène est nécessaire à la morphogenèse dentaire. (96, 130)

- **La famille Runx (pour *Runt*) ou Cbfa1**/osf2 se compose, chez les mammifères, de Runx1, Runx2 et Runx3, tous exprimés pendant le développement dentaire.

Cependant, leurs modèles d'expression sont différents. (1)

- ✓ **Runx2** possède un domaine de liaison à l'ADN de 128 acides aminés appelé domaine Runt.

Ce facteur de transcription reconnaît spécialement une séquence de l'ADN et forme avec la sous-unité Cbfβ un hétérodimère à travers le domaine Runt.
Cbfβ est un co-facteur qui accroît l'affinité de Runx2 pour l'ADN. (112, 23)

Runx2 est un **gène maître de régulation de la fonction ostéoblastique et du développement osseux**.

Il est aussi exprimé dans le mésenchyme dentaire.

Récemment, des études ont montré que Runx2 est aussi impliqué dans la croissance fétale et post-natale des os, dans la formation post-natale des tissus dentaires et dans l'éruption dentaire. (1, 23, 96)

Des anomalies du gène sont à l'origine de la dysplasie cléidocrânienne chez l'homme, un syndrome caractérisé par des défauts osseux généralisés et des dents surnuméraires au niveau de la dentition permanente, allant parfois jusqu'à la formation d'une troisième dentition complète. (1, 27)

Les voies de signalisation se croisent à différents niveaux, puisque les membres de différentes familles de signaux peuvent activer les mêmes cibles transcriptionnelles.
En effet, les signaux FGF8 et BMP4 sont capables d'induire la transcription du même gène Msx1 par des voies de signalisation différentes.

La variation des réponses cellulaires aux mêmes signaux dans différents tissus et à différentes périodes est due aux différentes histoires des cellules déterminant leur **compétence à recevoir et à répondre aux signaux**. (66, 157)

2.2 L'ODONTOGENESE :

2.2.1 La denture humaine :

Chez l'Homme, le développement de la denture temporaire débute morphologiquement vers la 6-7ème semaine *in utero*.

Les dents définitives commencent leur développement morphologique pendant l'odontogenèse des dents temporaires. (130)

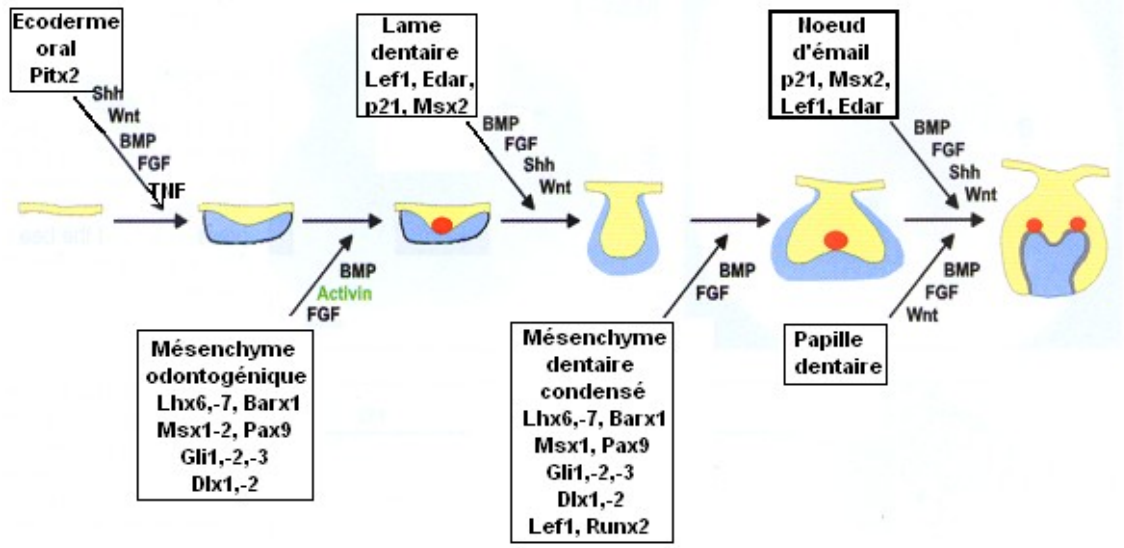
Chez les mammifères, les dents se forment à la surface orale du bourgeon fronto-nasal et des dérivés du premier arc branchial, c'est à dire des bourgeons maxillaires et mandibulaire.

En effet, contrairement à l'arcade dentaire mandibulaire, **l'arcade dentaire maxillaire n'est pas continue**. Les incisives maxillaires se développent à partir du massif nasal médian issu du bourgeon fronto-nasal alors que le reste de la denture maxillaire se développe à partir des bourgeons maxillaires. (27, 29)

De plus, **les dents sont dérivées de deux types cellulaires principaux, l'ectoderme ou épithélium et le mésenchyme transformé en ectomésenchyme par la migration des cellules des crêtes neurales céphaliques**.

- Le composant ectodermique est à l'origine des améloblastes qui forment l'émail de la couronne dentaire.
- Les structures restantes de la dent telles que la dentine, la pulpe et les tissus parodontaux, sont dérivés de l'ectomésenchyme.

Le développement dentaire dépend d'une séquence d'interactions signalétiques réciproques et étroitement contrôlées, entre l'ectoderme bordant la future cavité orale et les cellules éctomésenchymteuses dérivées des crêtes neurales. (29)



Le développement dentaire est régulé par des voies de signalisation (FGF, BMP, SHH, Wnt, TNF). Ces signaux font le relais des interactions entre l'ectoderme et le mésenchyme et régulent l'expression des facteurs de transcription.
D'après Thesleff, 1998 et Thesleff, 2003.

2.2.2 La denture de souris :

Bien qu'il existe des différences considérables et évidentes entre l'Homme et la souris, une très grande partie de l'ADN est conservée au cours de l'évolution.

Plus de 300 gènes ont maintenant été associés au développement dentaire, principalement dans l'embryon de souris. Chez l'Homme, une centaine de gènes sont associés au patterning, à la morphogenèse et à la différenciation cellulaire.

Les modèles schématiques d'expression de ces gènes peuvent être visionnés sur une base de données graphique créée par Pekka Nieminen à l'Université d'Helsinki : http://bite-it.helsinki.fi. (159)

En effet, la souris est le principal modèle animal utilisé pour comprendre les bases génétiques du développement dentaire normale et anormale.
Les données actuelles que nous allons détailler ci-après concernant l'odontogenèse sont issues de ce modèle.

Les souris knock-out nous permettent de comprendre la fonction d'un gène donné, en l'occurrence dans le développement dentaire.

L'obtention d'organismes génétiquement modifiés tels que **les souris *knock-out*** ou **les souris transgéniques** se fait après manipulation génétique.

- La procédure dite du "knock-out" consiste à modifier les gènes dans les cellules souches embryonnaires. Les chercheurs qui s'intéressent à un gène donné **suppriment ou inactivent ("knock-out" : KO)** un seul allèle du gène (+/-) ou les deux (-/-) dans une cellule souche, puis introduisent cette cellule dans un embryon qui vient d'être fertilisé. La cellule ainsi manipulée se divise, puis se développe dans différents tissus. On obtient une souris dans laquelle certaines cellules sont des cellules souches inactivées et d'autres sont des cellules « normales ». Ensuite, le but est **d'obtenir, par reproduction, des souris ayant hérité du gène inactivé et d'autres ayant hérité du gène « normal » afin de les comparer**.

- Contrairement à la technique du knock-out qui revient à altérer le gène d'une cellule hôte, **la technologie transgénique** consiste à **ajouter des gènes aux chromosomes** ou à **transférer des gènes d'une espèce à l'autre**.

De façon simplifiée cela consiste à injecter un fragment d'ADN humain, précédemment isolé, contenant un gène soupçonné d'être à l'origine d'une pathologie donnée dans le noyau d'un ovule fécondé de souris. Ce gène doit être intégré aux chromosomes de la souris (chances de succès : ¼).

Puis, l'embryon est implanté dans l'utérus de la souris. Les souris issues de ce processus seront étudiées pour voir si elles sont porteuses de la mutation. Si cela est le cas, elles seront accouplées à des souris non-transgéniques.

La moitié de la descendance sera constituée de souris transgéniques, l'autre moitié sera constituée de souris normales (groupe témoins). (142)

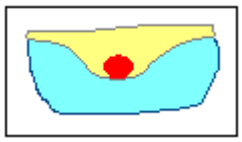
2.2.3 Les étapes morphologiques du développement dentaire :

Pendant l'**initiation** dentaire, l'ectoderme s'épaissit et forme une bande, **la lame dentaire**, où se forme la future arcade dentaire maxillaire ou mandibulaire.



Stade de la lame dentaire. *D'après Thesleff, 1998.*

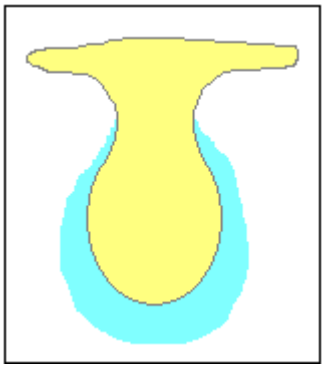
Puis apparaît **la placode dentaire** (ou pré-bourgeon) à chaque future site de formation de chaque famille de dents où apparaît **le premier centre de signalisation**. (157, 159)



Premier centre de signalisation. *D'après Thesleff, 1998.*

Il est important de noter que des placodes similaires initient le développement de tous les organes annexes de l'ectoderme tels que les cheveux, les ongles, les glandes sudoripares. (159)

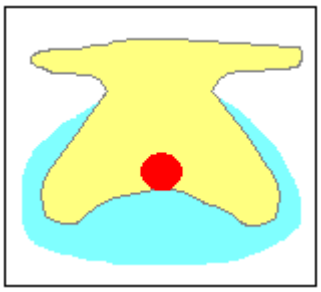
La placode bourgeonne ensuite dans le mésenchyme sous-jacent.
L'épithélium envoie des signaux au mésenchyme lequel se condense ensuite autour du bourgeon épithélial. (157)



Le bourgeon dentaire. D'après Thesleff, 1998.

Chez l'embryon humain âgé de 8 semaines, les bourgeons des canines et des incisives temporaires sont apparents. Durant la 9ème semaine, les bourgeons des molaires se forment. (130)

A **la transition bourgeon-cupule**, le centre de signalisation **nœud d'émail primaire** apparaît.



Le nœud d'émail primaire au stade de cupule. *D'après Thesleff, 1998.*

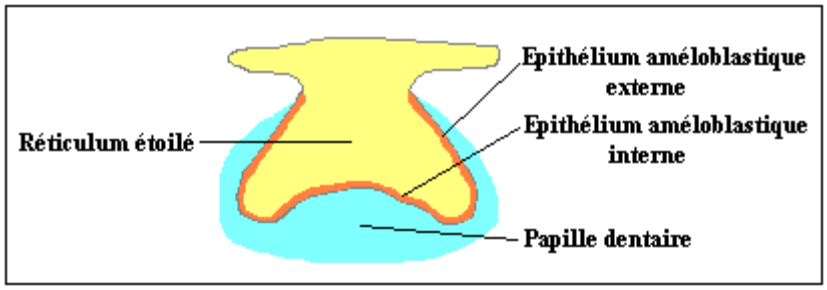
Pendant la **morphogenèse** ultérieure, l'épithélium se plisse et croît entourant le mésenchyme de la papille dentaire (étape de la cupule).

A partir de ce stade, le massif épithélial se transforme progressivement en **organe de l'émail.**

Cela implique la différenciation de l'épithélium améloblastique interne (EAI), en continuité avec l'épithélium améloblastique externe (EAE).

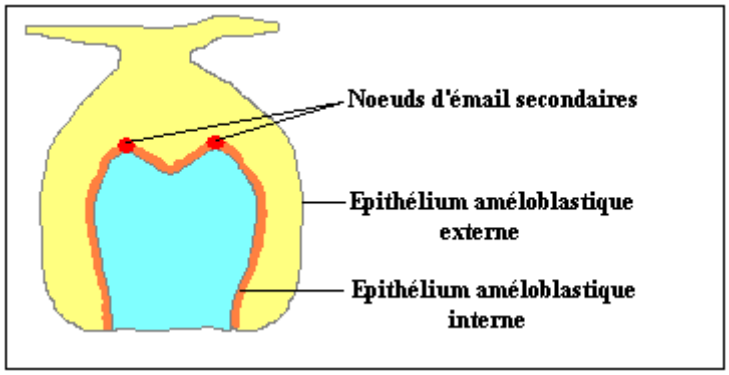
La majeure partie des cellules épithéliales délimitées par l'EAI et l'EAE constituent le réticulum étoilé.

Les cellules restantes, au contact de l'EAI, donnent naissance plus tardivement au stratum intermedium. (130, 157)



Stade de cupule. D'après Thesleff, 1998.

Les nœuds d'émail secondaires marquent les sites de formation des cuspides.
La forme finale de la couronne dentaire est fixée à l'étape de **la cloche**, juste avant que les cellules odontoblastiques et améloblastiques formant les tissus durs de la dent se **différencient** à l'interface de l'épithélium et du mésenchyme et déposent les matrices de la dentine et de l'émail. (157)



Les nœuds d'émail secondaires au stade de la cloche. *D'après Thesleff, 1998.*

Toutes ces étapes se chevauchent partiellement. (96)

2.2.4 Les centres de signalisation :

Un trait caractéristique du développement dentaire est l'apparition réitérative de centres de signalisation **transitoires**.

Il en existe **trois** types qui se situent tous dans l'**épithélium**, pendant les étapes clefs.

Ces centres de signalisation expriment plus de dix molécules signal différentes incluant SHH, plusieurs BMP, FGF et Wnt.
En réalité, plus de 50 gènes seraient exprimés dans les nœuds d'émail. Parmi eux, 12 codent pour des molécules signal. (157, 139)

Les différentes voies de signalisation de ces molécules signal sont intégrées à plusieurs niveaux et forment des réseaux complexes. (88)

Les premiers centres de signalisation apparaissent dans les placodes dentaires quand l'épithélium commence à bourgeonner, immédiatement après l'initiation.

Ultérieurement, à la transition bourgeon-cupule, les centres de signalisation **nœuds d'émail primaires** apparaissent. Ceux-ci régulent l'avancement de la morphogenèse de la couronne dentaire et contrôlent l'initiation des **nœuds d'émail secondaires** aux sites de plissement épithéliaux.

Ce sont ces plissements épithéliaux qui permettront la formation des différentes cuspides. (157)

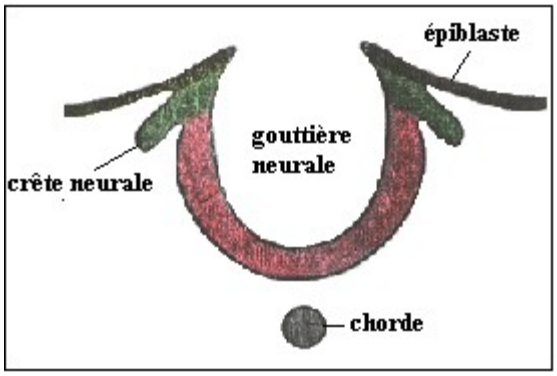
2.2.5 Les interactions épithélio-mésenchymateuses :

2.2.5.1 Les cellules des crêtes neurales céphaliques :

Au cours de la troisième semaine de développement chez l'Homme, l'embryon est divisé en trois feuillets : l'ectolaste, l'entoblaste et le chordomésoblaste.

Le chordomésoblaste induit la différenciation de l'ectoblaste sus-jacent en **neurectoblaste** grâce au canal chordal.

Plus tard, le neurectoblaste se transforme en **plaque neurale** puis en **gouttière neurale**.
Les crêtes neurales, chez les vertébrés, représentent une population de cellules dérivées des crêtes latérales de la plaque neurale. (21)



Représentation schématique d'une coupe transversale d'un embryon aux environs du 20ème jour embryonnaire. *D'après Chai et Maxson, 2006.*

Lors de la fermeture du tube neural (étape de la neurulation), les crêtes neurales vont s'isoler de l'épiblaste sus-jacent.
Puis, les cellules des crêtes neurales envahissent le tissu mesodermique sous-jacent et migrent dans le mésenchyme des bourgeons maxillaires et mandibulaire. (149)

2.2.5.1.1 La contribution des cellules des crêtes neurales au composant mésenchymateux du germe dentaire :

L'un des points clefs du développement cranio-facial est la formation des cellules des crêtes neurales céphaliques (CNC).
La migration, la prolifération, la survie et la détermination du destin final des CNC jouent un rôle important dans la régulation du développement cranio-facial.

Ces cellules sont dites pluripotentes, c'est à dire qu'elles sont capables de donner naissance à différents types cellulaires pendant le développement embryonnaire.
Par exemple, les cellules des CNC forment la plus grande partie des tissus durs de la tête tels que les os, le cartilage et les dents. (21, 130)

Les cellules des crêtes neurales céphaliques contribuent au composant mésenchymateux du germe dentaire qui sera à l'origine des odontoblastes, des cellules de la papille dentaire (fibroblastes), du parodonte et des ostéoblastes de la paroi osseuse ligamentaire. Ce composant mésenchymateux est désigné sous le nom d'« éctomésenchyme » du fait de l'origine épithéliale des cellules des crêtes neurales céphaliques qui le constituent. (130, 137)

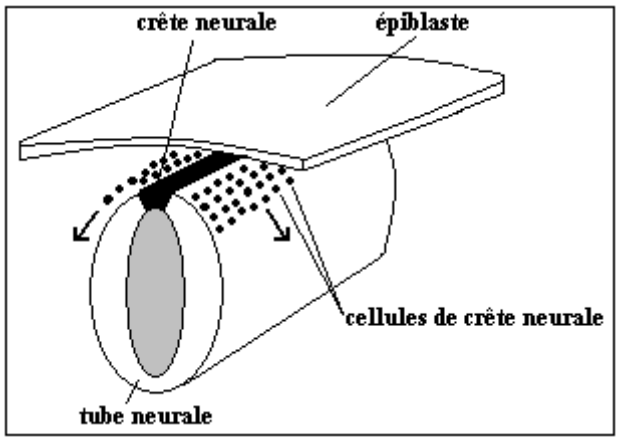
Des progrès significatifs ont été faits, ces dernières années, pour comprendre comment cette importante population de cellules pluripotentes est initialement établie dans l'embryon précoce. (21)

2.2.5.1.2 La détermination du destin des cellules des crête neurales céphaliques :

- De récentes études suggèrent que la détermination du destin des cellules de crêtes neurales est fortement influencée par des signaux environnementaux, en particulier par le signalement Wnt. (21, 147)

A l'heure actuelle, la question du prédéterminisme des cellules des crêtes neurales reste posée. Cette théorie veut que l'information génétique pour la production de structures données et leur bon positionnement à l'intérieur des arcs branchiaux soit donnée aux cellules, antérieurement à leur migration. (28)

- Les cellules des crêtes neurales se dispersent à partir de la surface dorsale du tube neural, subissent des transformations épithélio-mésenchymateuses, et migrent largement à travers l'embryon, donnant lieu à une grande variété de types cellulaires différents.



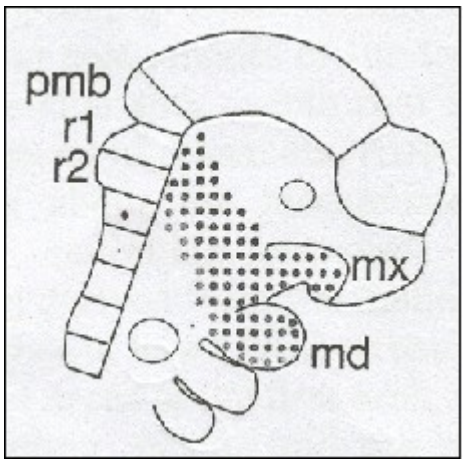
Coupe transversale d'embryon de rat au stade de tube neural et libération des cellules des crêtes neurales.[1]

- **Concernant le développement cranio facial**, au stade 4 à 11 somites (soit aux 8-9,5 jours embryonnaires chez la souris), ce sont les cellules de CNC issues de la région postérieure du mésencéphale et de la région antérieure du

[1] *D'après Anne's Rat page. Rat biology. http://www.ratbehavior.org/*

rhombencéphale qui migrent ventro-latéralement par flux distinctes et peuplent la région cranio-faciale. (21, 28, 137)

Ces cellules sont les **forces motrices majeures pour le développement du premier arc branchial qui donne lieu aux bourgeons maxillaires et mandibulaire.**
Elles résident ensuite à l'intérieur des bourgeons maxillaires et mandibulaire. (21)



Les cellules des crêtes neurales migrent dans les bourgeons maxillaires (mx) et mandibulaire (md) du premier arc branchial par flux distinctes à partir de la région postérieure du mésencéphale (pmb) et de la région antérieure du rhombencéphale (r). *Cobourne et Mitsiadis, 2006.*

En fait, **les cellules des crêtes neurales céphaliques continuent de migrer dans l'arc branchial jusqu'au stade d'environ 13 somites**.
La migration de celles-ci est régulée par des facteurs de croissance et par leurs facteurs de transcription en aval tels que Msx1 et Dlx, avant que les cellules de CNC ne soient engagées dans un type de tissu particulier tel que l'os, le cartilage, la dent. (21, 49, 177)

- Il a été prouvé que **les cellules de CNC sont « plastiques »** c'est à dire que leur destin n'est pas pré déterminé avant qu'elles n'atteignent leur destination finale, réfutant ainsi la théorie du prédéterminisme.

Ces cellules progénitrices seraient instruites par des signaux venant d'autres tissus comme l'ectoderme et, même après leur migration, les cellules de CNC maintiennent un remarquable degré de plasticité.

Ainsi, **le destin des cellules des CNC post migratoires est déterminé à travers les signaux réciproques entre le mésenchyme des crêtes neurales et l'ectoderme oral**, où le temps est un composant essentiel. (21)

Car **seulement une sous population de cellules de CNC qui migre dans le premier arc branchial entre les stades 10 et 12 somites représenterait les cellules de CNC odontogénes** capables de répondre, ultérieurement (au 10,5ème jour embryonnaire chez la souris), aux signaux de l'ectoderme oral tels que FGF8 pour permettre la formation dentaire. (177)

2.2.5.2 L'ectoderme orofacial :

L'ectoderme est grossièrement divisé en domaines distal et proximal.

L'établissement des domaines ectodermiques influence largement la détermination du destin des cellules des CNC au moment où elles peuplent l'arc branchial. (21)

- Tucker et Sharpe, en 1999, rapportent les travaux de Mina et Kollar (1987) et de Lumsden (1988) qui ont découvert, lors d'**expériences de recombinaison**, que l'expression de gènes à homeobox est sous le contrôle de signaux épithéliaux.

En effet, **l'épithélium oral est capable d'induire le développement dentaire** avec un mésenchyme non-oral dérivé des crêtes neurales céphaliques tel qu'un mésenchyme de tronc.
Mais un mésenchyme oral précoce n'est pas capable d'induire le développement dentaire lorsqu'il est recombiné avec un autre épithélium non-oral (de patte par exemple).
Le mésenchyme du premier arc branchial n'est donc pas pré-déterminé et **l'expression de gènes à homeobox mésenchymateux dépend de signaux,** que nous détaillerons ultérieurement**, provenant de l'épithélium oral.** (127, 164)

- Une instruction propre du mésenchyme dentaire est également indispensable pour **déterminer le destin des cellules ectomésenchymateuses en cellules odontogènes dérivées des crêtes neurales**.

En effet, en l'absence du signal épithélial (TGFβ) sur l'ectomésenchyme (Msx1), le destin de ces cellules est altéré puisqu'elles se différencient en cellules osseuses ou cartilagineuses. (8, 21, 49)

Nous n'aborderons pas ici le rôle de la membrane basale.

2.2.6 LE PATTERNING DENTAIRE:

Le « patterning » implique la détermination précoce de la localisation, la forme, le nombre et la taille des dents.

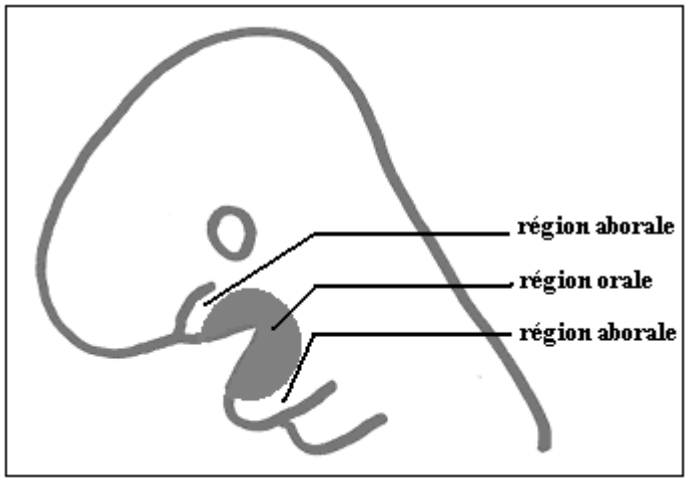
Le « patron dentaire » implique la notion de distribution spatiale caractéristique des différents groupes de dents. (21, 130)

Les dents de mammifères constituent des **séries méristiques** (incisives, canines, pré-molaires, molaires).

L'interprétation des données moléculaires actuelles, essentiellement chez la souris, doit rester prudente.
En effet, la denture de souris adulte ne comprend, par quadrant, qu'une incisive à croissance continue séparée de trois molaires définitives par un diastème (région dépourvue de dents).
Dans ces régions correspondant aux diastèmes définitifs, il existe de façon transitoire une lame dentaire à la mandibule et 7 bourgeons dentaires aux maxillaires.
Puis, ces structures dentaires rudimentaires involuent par apoptose.
C'est un exemple du mécanisme évolutif de l'extinction de certaines dents (canines, molaires) et de la détermination du patron de la dentition spécifique à chaque espèce. (130)

2.2.6.1 Détermination de la polarité oral/aboral ou rostro-caudale du premier arc branchial :

Les bourgeons maxillaires et mandibulaire sont divisées en une région orale à l'origine de la denture et une région aborale à l'origine des éléments squelettiques. (29)
A la mandibule, la région orale est alors située rostralement et la région aborale plus caudalement, et inversement aux maxillaires.



Représentation schématique des domaines d'expression de la région orale déterminant la polarité orale/aborale. *D'après Tucker et Sharpe, 1998.*

Les cellules post migratoires des crêtes neurales céphaliques montrent une intime association avec l'ectoderme oral.

Cette distribution des cellules des crêtes neurales céphaliques est corrélée avec l'expression, dans la moitié orale de l'ectomésenchyme, de deux gènes spécifiques **Lhx6 et Lhx7**, au 9ème jour embryonnaire chez la souris et des signaux venant de l'ectoderme semblent donc réguler l'expression de ces deux facteurs de transcription.

Le signal FGF8, exprimé au-dessus des domaines d'expression de Lhx6 et Lhx7, remplirait ce rôle de molécule inductrice.

Par ailleurs, le gène homeobox Pitx2 serait indispensable à la maintenance de l'expression de FGF8 dans l'épithélium.

Cette maintenance ne requière que de faibles doses de Pitx2. (21, 94, 137, 164)

FGF8 est essentielle pour le modelage normal de la majorité de l'axe oral/aboral mais une cascade régulatrice alternative semble intervenir distalement dans les futures régions incisives.

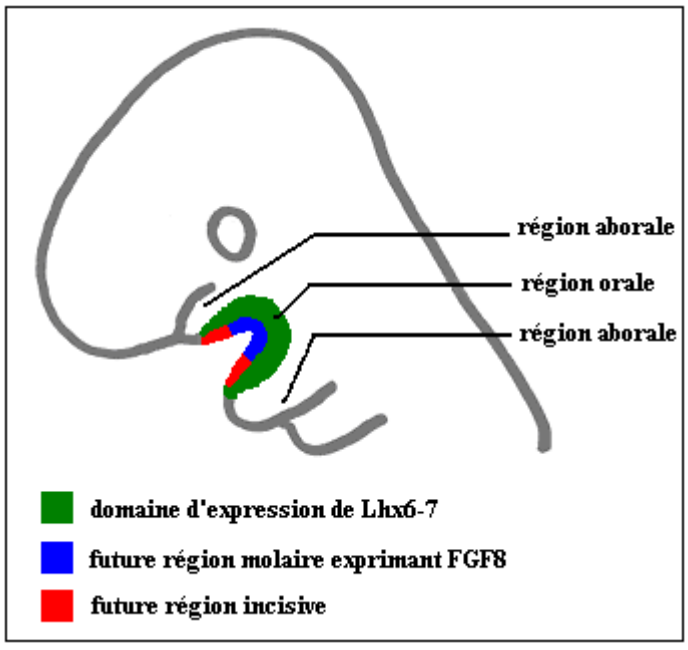


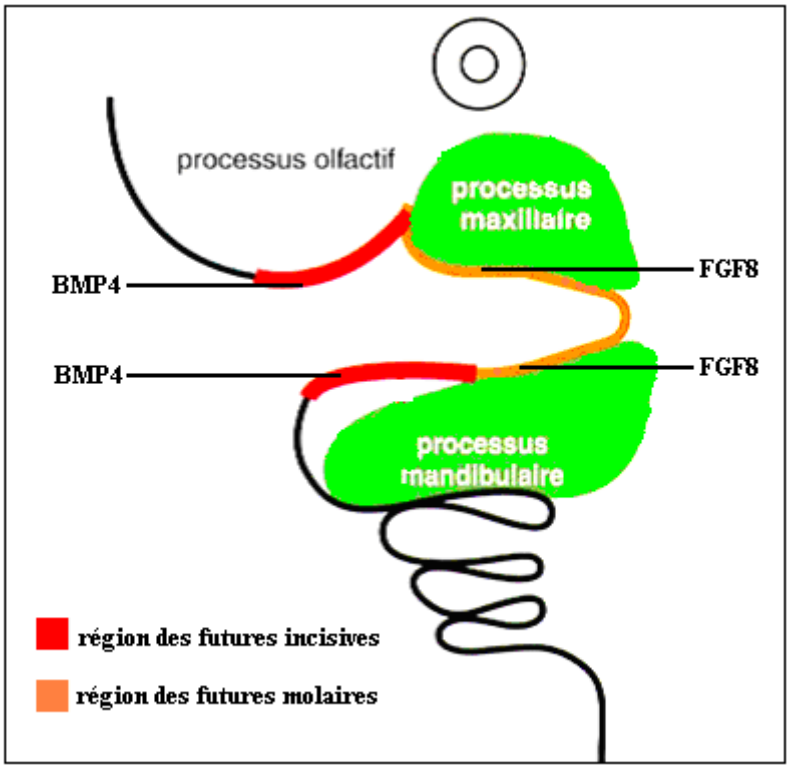
Schéma représentant l'établissement de la polarité rostro-caudale dans le bourgeon mandibulaire. *D'après Cobourne et Sharpe, 2003.*

A côté de ces domaines oral/aboral, l'ectoderme mandibulaire peut aussi être divisé en domaines proximal et distal. (21)

2.2.6.2 Détermination des domaines proximal/distal et régulation de ces domaines :

- L'ectoderme mandibulaire peut être grossièrement divisé en **domaine proximal qui exprime FGF8 et donne lieu au molaires, et en domaine distal qui exprime BMP4 et donne lieu aux incisives**.

FGF8 et BMP4 résident précocement dans l'ectoderme, dès le 9,5-10ème jour embryonnaire chez la souris. (21, 161)



Embryon de souris à J10 et les domaines d'expression de BMP4 et FGF8.
D'après Piette et Golberg, 2001.

- **Pitx2** est, en premier, exprimé dans le stomodéum (dès le 8,5ème jour embryonnaire de souris) bien avant l'initiation dentaire.

Puis son expression est restreinte à l'épithélium des incisives et des molaires pendant la formation dentaire.

Son rôle est de **réguler l'expression de FGF8 et de BMP4 dans l'ectoderme oral.** FGF8, exprimé dans le champ proximal est sensible à de faibles doses de Pitx2 contrairement à BMP4 qui devient sensible à Pitx2 pour de fortes doses.

Chez l'embryon de souris pour lequel Pitx2 a été délété, FGF8 ne s'exprime plus et le domaine d'expression de BMP4 s'étend au-delà de la future arcade dentaire.
Le développement dentaire s'arrête au stade de bourgeon pour les dents mandibulaires, tandis qu'il s'arrête au stade de placode pour les dents maxillaires.

Donc, Pitx2 est responsable du **maintien de l'expression de FGF8** et de la **démarcation de l'expression de BMP4 à l'épithélium dentaire**. (40, 94, 63)



Maxillaires de souris montrant la localisation des domaines d'expression de Pitx2 correspondant à la lame dentaire, aux environs du 11ème jour embryonnaire.
Jernvall et Thesleff, 2000.

Gènes	Incisives maxillaires	Incisives mandibulaires	Molaires maxillaires	Molaires mandibulaires	Stade d'arrêt du développement dentaire
Pitx2-/-	-	-	-	-	bourgeon pour la mandibule et placode pour les maxillaires.

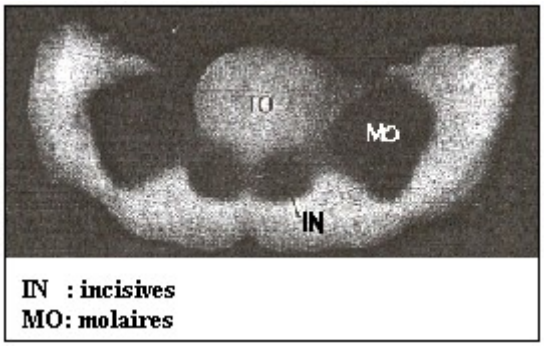
: absence.

Tableau représentant la denture de souris *knock-out* (-/-) pour Pitx2. (40)

- Autour du 10ème jour embryonnaire, les **effets antagonistes de FGF8 et BMP4** restreignent, à leur tour l'expression, de **Pax9 au mésenchyme de la future arcade dentaire (ou lame dentaire) de la mandibule et des maxillaires**.

Aucune dent ne sera formée en dehors de cette lame dentaire, y compris les dents surnuméraires.

FGF8, qui est exprimé dans un large domaine de l'épithélium oral, est un inducteur naturel de Pax9. Au même moment, la région dans laquelle Pax9 est induit par FGF8 est spatialement restreinte par un facteur antagoniste : BMP4. (66, 177)



Domaines d'expression de Pax9 dans la mandibule de souris autour du 11ème jour embryonnaire. *Peters et Balling, 1999.Copyright 1999 Elsevier Science. Avec l'autorisation d'Elsevier*.

On observe alors des domaines d'expression de Pax9 mésenchymateux qui marqueraient les aires où les futures incisives et molaires se développeront.
Pax9 est donc requis pour le développement de toutes les dents.

Cependant, la détermination de la position dentaire serait plus complexe.
Il a été montré que **la manifestation positionnelle et l'initiation du développement dentaire ne requièrent pas la fonction Pax9.** (66, 128, 161)

2.2.6.3 Détermination de l'identité dentaire :

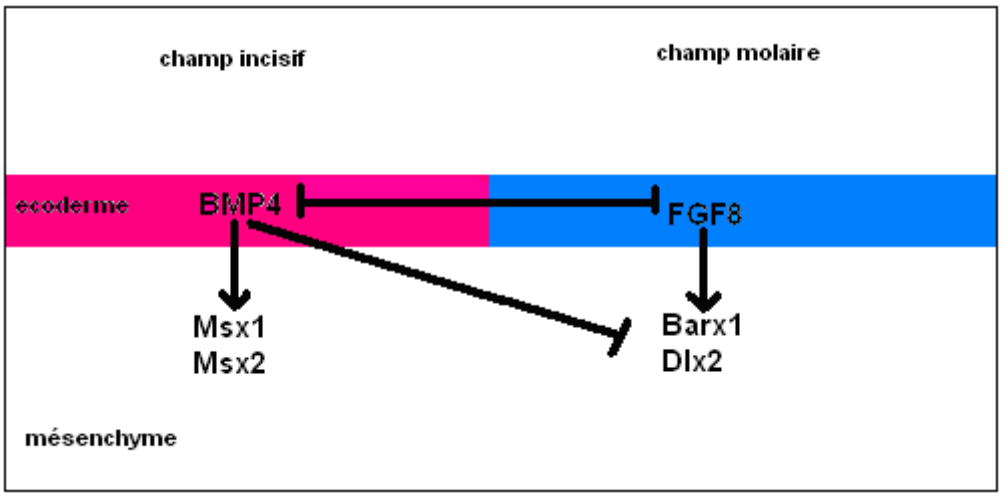
2.2.6.3.1 Exemple de détermination du groupe dentaire par l'expression de gènes mésenchymateux en réponse aux signaux ectodermiques :

BMP4 et FGF8 sont des signaux épithéliaux clefs qui régulent l'expression spatiale de plusieurs facteurs de transcription cibles. (161)

Par exemple, **BMP4**, exprimé dans la partie antérieure de l'arc mandibulaire, inhibe l'expression du gène **Barx1** dans la région ectomésenchymateuse distale, alors que **FGF8** stimule son expression dans la région ectomésenchymateuse postérieure ; **le domaine d'expression de Barx1 est alors restreint aux régions molaires proximales**. (29)

De la même façon, FGF8 et BMP4 agissent de façon antagoniste pour restreindre l'expression de **Dlx2 dans le domaine proximal (région molaire)** de l'ectomésenchyme du premier arc branchial et l'expression de **Msx1 et Msx2 dans le domaine distal (région incisive)**.

La détermination du type dentaire est donc spécifiée régionalement par l'expression de gènes mésenchymateux en réponse aux signaux ectodermiques. (28)

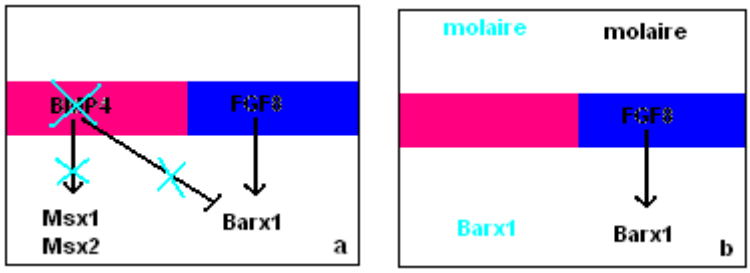


Représentation schématique des domaines d'expression proximal et distal autour du 10ème jour embryonnaire chez l'embryon de souris.

- Les expériences de transformation de l'identité dentaire sont intéressantes pour démontrer le rôle primordial des signaux épithéliaux dans l'identité dentaire :

La transformation de l'identité dentaire d'incisive à molaire est possible en manipulant l'expression de gènes à homeobox odontogéniques dans l'ectomésenchyme de la future région incisive du bourgeon mandibulaire. (28)

Si on inhibe expérimentalement BMP4 dans la région incisive, l'expression de Barx1 est étendue jusqu'à la région distale tandis que l'expression de Msx1 est inhibée.
La transplantation de ces régions incisives ayant un code odontogénique altéré dans des capsules rénales résultent en la formation de molaires au lieu d'incisives.



Inhibition expérimentale de BMP4 prouvant l'importance des signaux épithéliaux clefs dans la détermination du patron dentaire.

On a donc une **activation différentielle de facteurs de transcription clefs dans le mésenchyme par les signaux FGF8 et BMP4 conduisant au « patron de la denture »**.

Donc, des gradients (des doses spécifiques) de facteurs de croissance FGF et BMP sont des déterminants importants pour spécifier les sites d'initiation dentaire et pour spécifier le mésenchyme dentaire afin qu'il forme des organes dentaires de forme molaire ou incisive.

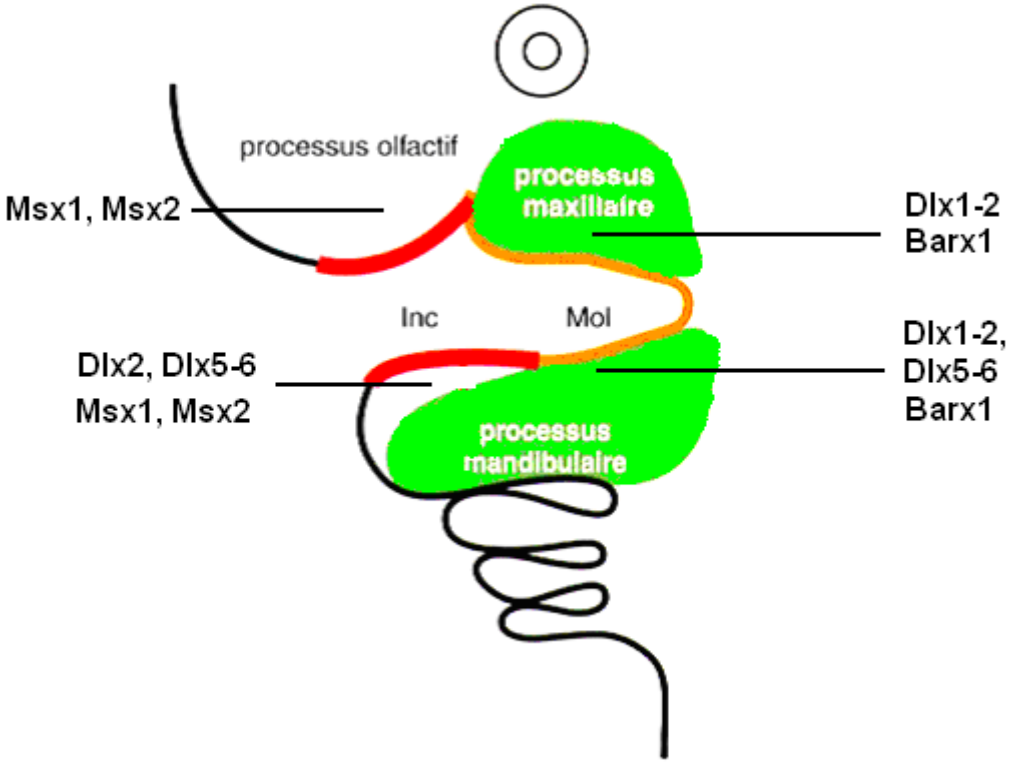
Ainsi, les signaux FGF et BMP agissent en concert avec des informations positionnelles supplémentaires données par l'épithélium et/ou le mésenchyme de l'arc branchial, c'est à dire à travers un **code homeobox odontogénique**. (21, 66, 128, 161)

2.2.6.3.2 Le code homeobox odontogénique:

Les domaines d'expression des gènes à homeobox dans l'ectomésenchyme sont hautement spécifiques, distinctes et régionalement restreints car sous la dépendance de facteurs de croissance FGF8 et BMP4 eux-mêmes régionalement restreints. (29)

- Par exemple, **Barx1** est seulement exprimé dans la future région molaire, alors que **Msx1 et Msx2** sont exprimés dans la future région incisive.

- D'autre part, six gènes connus de la famille **Dlx** ont un modèle d'expression complexe, combinatoire, ressemblant à un code : la région des molaires supérieures exprime deux gènes Dlx (Dlx1/2), la région des molaires inférieures en exprime quatre (Dlx1/2 et Dlx5/6), la région incisive inférieure en exprime trois (Dlx2, Dlx5/6) et enfin la région incisive supérieure en est dépourvue. (64)



Patrons d'expression des principaux gènes impliqués dans le code homeobox odontogénique. *D'après Piette et Golberg, 2001.*

On en conclue que des **paires de gènes à homeobox sont fonctionnellement redondantes**.

Ainsi, un défaut du gène Dlx1 sera compensé par le gène intacte Dlx2 de façon à ce que la région des molaires supérieures soit conservée.

De plus, il existe une **détermination régionale des molaires maxillaires ou mandibulaires.**

En effet, Dlx5/6 est uniquement exprimé dans la région molaire inférieure. (66)

P. Sharpe avait suggéré, en 1995, que ces modèles d'expression détermineraient l'identité de chaque dent individuelle par un « code homeobox odontogénique ». (29, 127)

Le « code homeobox odontogénique » implique que, pour chaque région dentaire en formation, une combinaison spécifique de gènes à homeobox dans l'ectomésenchyme dicte la morphologie finale d'une dent primitive qui se développera.

Ainsi, un germe dentaire dont le mésenchyme exprime Dlx1, Dlx2 et Barx1 est programmé pour former une molaire. (29, 164)

- Un autre code odontogénique concernant les incisives vient d'être récemment découvert.

Le patron dentaire incisif est sous la dépendance des **facteurs de transcription Fox** (pour *Fork-head)* incluant Foxc2, Foxd1, Foxd2, Foxf1 et Fosf2.
Là aussi, ces facteurs de transcription sont induits par un signal, il s'agit de **Shh**.

Ainsi, pour la denture mandibulaire, la région spécifiant les incisives inférieures est représentée par le code Foxd1+ Foxd2 + Foxf1 + Foxf2, alors que les molaires sont en dehors de toute influence Fox. (28)

Nous pouvons donc dire que **le code homeobox odontogénique serait impliqué dans la séparation en familles de dents (molaire, prémolaire, canine, incisive) plutôt que dans la morphologie d'une dent individuelle, par exemple une seconde molaire**. (64)

En conclusion,
1° - Il n'existe pas un gène spécifique, responsable de la forme d'une dent mais plusieurs gènes. (29)

2° - Un certain nombre de données actuelles font suggérer que **les cellules de crêtes neurales céphaliques migrantes qui peuplent le premier arc branchial ne sont pas pré-spécifiées en ce qui concernent la spécialisation incisive-molaire et le destin odontogénique final**.
En effet, les expériences de recombinaison, de changement d'identité, la nécessité des signaux de l'ectoderme pour générer des modèles combinés de gènes homeobox le prouvent. (28)

2.2.6.4 Notion de compétence en fonction du temps et fixation des domaines d'expression des gènes mésenchymateux:

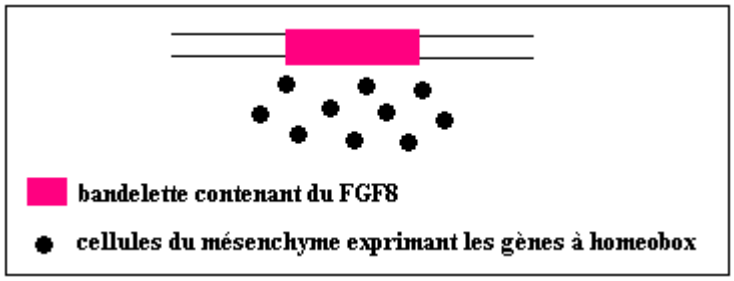
- **La réponse de l'ectomésenchyme aux signaux épithéliaux est hautement dynamique dans le temps**. (29)

Car, les cellules de l'ectomésenchyme doivent être **compétentes** pour répondre au signal. Le signal est donc permissif et non pas instructif.

Il est impératif de considérer la capacité permissive de l'ectoderme sur les cellules de l'ectomésenchyme dans un contexte temporel :

- En effet, si on retire une portion de l'épithélium stomodéale **à J10**, on observe une rapide diminution de l'expression des gènes à homeobox.

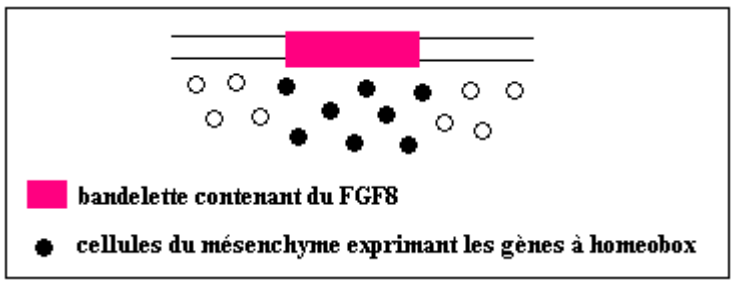
- Si on remplace cette portion d'épithélium par une bandelette contenant du FGF8, toutes les cellules de l'éctomésenchyme se mettent à réexprimer les gènes à homeobox.



Expérience de recombinaison entre épithélium stomodéal et ectomésenchyme à J10.

- Si on réalise la même expérience **à J10,5**, seules les cellules de l'ectomésenchyme situées sous la bandelette se mettent à exprimer les gènes à homeobox.

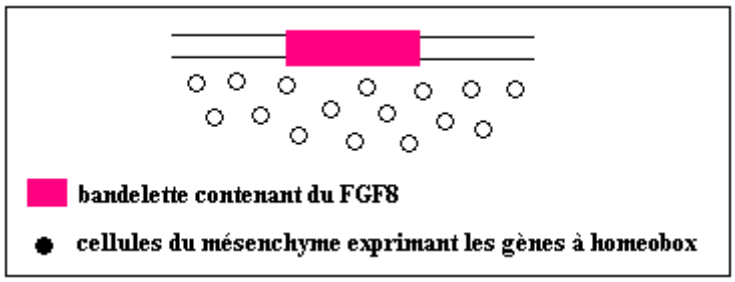
Donc seules les cellules compétentes ont pu répondre aux signaux épithéliaux.



Expérience de recombinaison entre épithélium stomodéal et ectomésenchyme à J10,5.

- Enfin, si on réalise l'expérience **à J11**, aucune réexpression des gènes à homeobox n'est observable.

Le pouvoir permissif de l'épithélium sur l'ectomésenchyme est donc limité dans le temps.



Expérience de recombinaison entre épithélium stomodéal et ectomésenchyme à J11.

En résumé, **le potentiel odontogénique réside initialement dans l'épithélium oral qui instruit les cellules ectomésenchymateuses compétentes à participer à la formation dentaire.** (137)

- **Les domaines d'expression des facteurs de transcription sont fixés à un stade précoce du développement dentaire, c'est à dire au 10,5ème jour chez l'embryon de souris**.

A cette date, seules les cellules mésenchymateuses ayant exprimé ces gènes maintiendront cette compétence. (28, 161, 164, 177)

- **L'expression des facteurs FGF et BMP est dynamique dans le temps et dans l'espace**.

Une fois les sites des futures molaires et incisives fixés, l'expression de ces facteurs de croissance change de localisation.
Ainsi, au 10ème jour embryonnaire, BMP4 montre un patron d'expression restreint à la future région incisive, tandis que 12 heures plus tard, BMP4 se situe dans l'ectoderme de la future région molaire, avant que l'initiation dentaire ne débute. (29)

2.2.6.5 Homogénéité dans les maxillaires et la mandibule ?

Les expériences de recombinaison ont fourni la preuve d'un modèle dans lequel les cellules de crêtes neurales céphaliques qui migrent dans le premier arc branchial sont non spécifiées en ce qui concerne **l'information du patron dentaire** car, comme nous venons de le voir, cette information, différente en fonction du temps et de l'espace, est donnée à ces cellules de CNC par les signaux sécrétés à partir de l'ectoderme. (28)

Cependant, une petite opposition à ce modèle est observée.
En effet, dans certains cas, les ectomésenchymes maxillaire et mandibulaire répondent différemment au signalement de l'ectoderme.
Des expériences de recombinaison de tissus entre le mésenchyme et l'épithélium ont montré que l'ectoderme maxillaire est capable d'induire l'expression de Dlx5, grâce au signal FGF8, dans le mésenchyme maxillaire ; alors qu'il en est incapable dans le mésenchyme mandibulaire.

Cela signifie que les ectomésenchymes mandibulaire et maxillaire se conduisent différemment. (21, 28, 29)

C'est ce qui expliquerait **les différences entre la denture maxillaire et mandibulaire.**

Ces observations font spéculer l'existence d'une sous population pré déterminée de cellules de CNC qui auraient acquis de subtiles différences dans son habilité à répondre aux signaux instructifs venant de l'ectoderme.

Comment une population de cellules de CNC en apparence homogène acquiert-elle de subtiles différences dans son habilité à répondre aux signaux venant de l'ectoderme? (2&, 28, 29)
Certains degrés de « pré-modelage » existent-ils dans ces cellules ?

2.2.6.6 La détermination du nombre de dents :

Les Hommes ont une formule dentaire 3.2.1.2/2.1.2.3 en denture permanente, soit deux incisives, une canine, deux prémolaires et trois molaires dans chaque quadrant.

Chez la souris, la formule dentaire est 3.0.0.1/1.0.0.3 soit trois molaires, aucune prémolaire ni canine, et une incisive par quadrant.

- Les molécules de la **cascade signalétique Ectodysplasine (EDA)** sont d'importantes régulatrices pour la détermination du nombre dentaire.

Cette cascade comprend EDA (ou *Tabby* chez la souris), EDAR son récepteur (ou *Downless* chez la souris), et EDAR-ADD, une protéine adaptatrice intracellulaire (ou *Crinkled* chez la souris).

Des mutations expérimentales de ces composants, chez la souris (*Tabby*) ont eu pour résultat un nombre anormal de dents. De plus, chez l'Homme, des mutations des composants de la cascade sont à l'origine de la **dysplasie ectodermique hypohydrotique**, syndrome présentant, entre autres, des anomalies de la forme et du nombre de dents (cf. « Les dysplasies ectodermiques hypohydrotiques», p185).

D'un autre côté, une surexpression de ces molécules résulte en une expansion du champ molaire et en la formation d'une dent surnuméraire en mésial de la première molaire. Il est intéressant de noter que cette dent surnuméraire a un patron cuspidien de prémolaire, suggérant que le patron cuspidien dentaire est hautement dépendant de la position exacte du développement dentaire dans la cavité buccale. (21)

- BMP est un autre morphorégulateur du nombre, de la taille et de la forme dentaire.
En effet, un excès de BMP provoque des anomalies du modelage cuspidien vestibulaire.
De plus, il a été montré qu'une sous expression de BMP engendrait une perte sélective des molaires.

En conclusion, les différentes familles et modèles cuspidiens dentaires ont des besoins différents en signalement BMP.
La modulation du signal BMP serait donc l'un des mécanismes responsables des changements en nombre, en taille et en forme des dents chez la souris. (21)

Les domaines fixés au niveau des cellules ectomésenchymateuses qui dicteront le futur modelage des différents groupes dentaires (c'est à dire les patrons dentaires) sont alors établis alors qu'aucun signe morphologique de formation dentaire n'est visible .

Les gènes sont donc les régulateurs centraux du patterning mais ils le sont également pour tous les évènements morphogénétiques de l'embryon. (161)

La prochaine étape est donc la formation d'une dent.

2.2.7 LE DEVELOPPEMENT DENTAIRE :

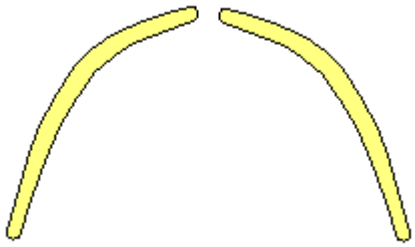
Certains signaux et facteurs de transcription clefs décrits précédemment sont également exprimés pendant les étapes d'initiation et de morphogenèse dentaire.

2.2.7.1 L'initiation dentaire :

L'initiation dentaire relie essentiellement le patterning de la denture à la morphogenèse.
Chez l'Homme, elle correspond à la sixième semaine de développement. (29)

2.2.7.1.1 La lame dentaire :

La lame dentaire est une bande épithéliale épaissie qui apparaît aux environs du 11ème jour embryonnaire chez la souris et qui marque **la future arcade dentaire**.



Lame dentaire représentant la future arcade dentaire autour du 11ème jour embryonnaire chez la souris.

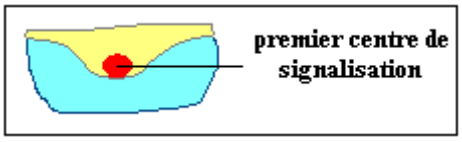
Wnt-7b régule la formation des frontières ectodermiques qui distinguent l'ectoderme oral de l'ectoderme dentaire et est ainsi requis pour positionner correctement les futurs sites de formation dentaire. (66, 161)

___

2.2.7.1.2 Les placodes dentaires :

Aux environs du 11,5ème jour embryonnaire chez la souris, le développement des dents commence, à partir de la lame dentaire, sous forme **d'épaississements locaux** à des sites spécifiques de l'épithélium dentaire, au maxillaire et à la mandibule.
Chez l'Homme, l'initiation des dents temporaires commence donc avec le développement de vingt placodes réparties le long des futures arcades dentaires.
Ce sont des **pré-bourgeons épithéliaux** qui s'invaginent dans le mésenchyme.

A l'intérieur de chaque pré-bourgeon apparaît le premier centre de signalisation immédiatement après l'initiation. (29, 157, 177)



Premier centre de signalisation au stade de placode dentaire.
D'après Thesleff, 1998.

L'ectoderme oral est crucial pour que le processus d'initiation ait lieu.
- Seul l'ectoderme dérivé du premier arc branchial est capable d'induire l'odontogenèse au travers de molécules signal telles que FGF, Wnt, TNF (EDA/*Tabby*) et SHH :

- **Le signal FGF8** épithélial induit ainsi l'expression d'un membre des TGFβ : **l'activineβA**, dans le mésenchyme.

- **Les signaux Wnts (Wnt-4, -6, -10a et -10b)** et un membre de la famille des TNF : **l'ectodysplasine EDA (*Tabby*)** sont secrétés par les cellules ectodermiques**.** (27, 29, 157, 159)

- Tous ces signaux (EDA et son récepteur EDAR, les Wnts et l'activine) interviennent dans le centre de signalisation épithélial précoce qui permet le **développement des pré-bourgeons** :

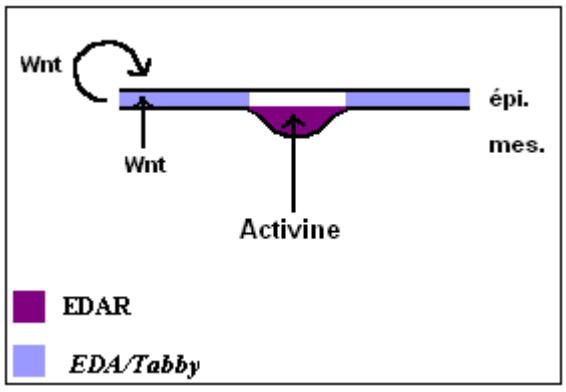
- **L'activineβA** (sous unité du dimère Activine) a un rôle dans le **modelage de l'épithélium dentaire**.

Il est présent dans le mésenchyme et régule positivement l'expression du récepteur à l'ectodysplasine : **EDAR**/*Downless* dans **le centre de signalisation précoce**.

Cet effet requiert la présence d'autres signaux mésenchymateux et ne serait donc pas direct.

- Le signal **EDA/*Tabby*** n'est pas exprimé dans le centre de signalisation précoce mais dans l'épithélium entourant l'épaississement.

Il est régulé par les signaux **Wnt**. (161)



Le signal ectodysplasine et son récepteur Edar opèrent exclusivement à l'intérieur du tissu épithélial et régulent la fonction des centres de signalisation.
D'après Thesleff et Mikkola, 2002.

- Enfin, **SHH** est un autre composant important du processus d'initiation odontogénique.

Son expression est précisément localisée aux **pré-bourgeons**. (29)

Remarque :
Nous disposons, à l'heure actuelle, de peu de données concernant la formation des incisives maxillaires, du fait de leur origine embryologique différente (bourgeon fronto-

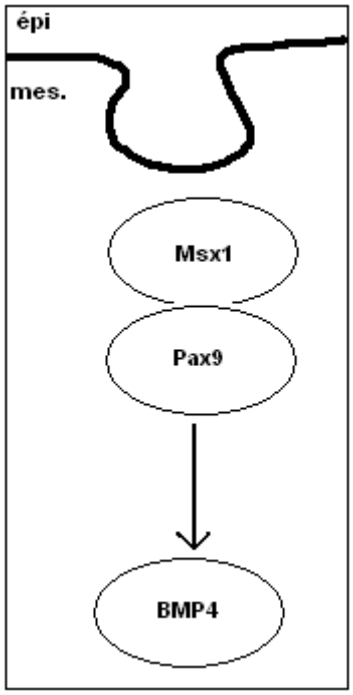
nasal). SHH, Pax2 et Pax6 joueraient un rôle dans le patron des incisives maxillaires. (137)

2.2.7.1.3 Le déplacement du potentiel de formation dentaire :

Le **déplacement du potentiel de formation dentaire de l'épithélium vers le mésenchyme** coïncide avec le **déplacement de l'expression de BMP4** vers le mésenchyme dentaire. (21, 127)

- Comme nous l'avons vu précédemment, avant le 12-13ème jour embryonnaire chez la souris, **le signal BMP4 venant de l'épithélium** induit Msx1 dans le mésenchyme.
Le potentiel de formation dentaire est alors situé dans l'épithélium.
A ce stade, Msx1 mais aussi Pax9 sont co-exprimés dans le mésenchyme.
Ces deux gènes, Pax9 et Msx1, codent pour des facteurs de transcription essentiels dans le déplacement du potentiel odontogénique. (119, 127)

- En effet, après le 12-13ème jour embryonnaire, Msx1 et Pax9 sont responsables de **l'expression de BMP4 dans le mésenchyme** ainsi que de sa maintenance.
Le mésenchyme a maintenant le potentiel de formation dentaire. (66, 119, 127, 177)



Autour du 13ème jour embryonnaire chez la souris, Msx1 et Pax9 sont responsables de l'expression de BMP4 dans le mésenchyme. *D'après Ogawa et al., 2006.*

Ainsi les réponses mésenchymateuses aux signaux sont différentes lorsqu'elles sont analysées avant ou après le 12-13ème jour embryonnaire chez la souris. (127)

Morphologiquement, à ce stade, le développement dentaire avance au stade du bourgeon. (21)

2.2.7.2 Le stade du bourgeon *:*

(huitième semaine de développement chez l'Homme)

L'étape du développement qui suit l'initiation dentaire correspond à la formation du bourgeon dentaire.

Vers le 13ème jour embryonnaire chez la souris, les épaississements épithéliaux (pré-bourgeons) prolifèrent et s'invaginent dans le mésenchyme sous-jacent pour former le bourgeon dentaire.
La condensation des cellules ectomésenchymateuses autour de l'extrémité du bourgeon forme avec celui-ci **le germe dentaire**. (29, 66, 177)

Les signaux du premier centre de signalisation vers le mésenchyme ont permis le déplacement du potentiel de signalisation, la régulation du bourgeonnement de l'épithélium et la condensation des cellules mésenchymateuses.

- **SHH** est un signal épithélial indispensable à la formation des bourgeons dentaires.

Restreint à un domaine épithélial (grâce à Wnt-7b), il est responsable, indirectement, de la **prolifération de l'ectoderme oral pour qu'il s'invagine dans l'ectomésenchyme sous-jacent** afin de former un bourgeon dentaire.
Cela est possible à travers les effecteurs transcriptionnels du signalement SHH : les **gènes Gli**.

L'expression très localisée de SHH lui donne un **rôle crucial pour que les bourgeons dentaires se forment à la bonne place**. (27, 29, 66, 157, 161)

L'expression de facteurs de transcription induits plus précocement comme Msx1 dans le mésenchyme est maintenue et de **nouveaux gènes tels que le facteur de transcription Runx2 et le facteur de croissance FGF3** sont exprimés.

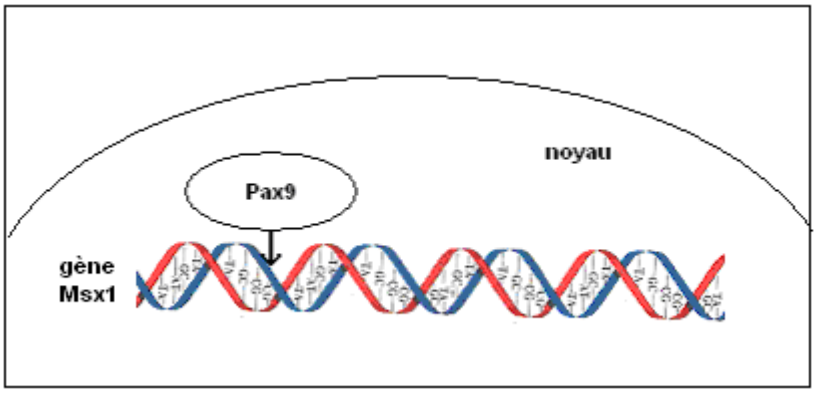
Runx2 et FGF3 interviennent dans la transformation du stade bourgeon au stade de la cupule. (66, 157)

2.2.7.3 L'induction du nœud d'émail primaire :

2.2.7.3.1 Les interactions entre Pax9 et Msx1 :

La voie de signalisation impliquant Pax9, Msx1 et BMP4 est importante pour la formation du nœud d'émail primaire. (119)

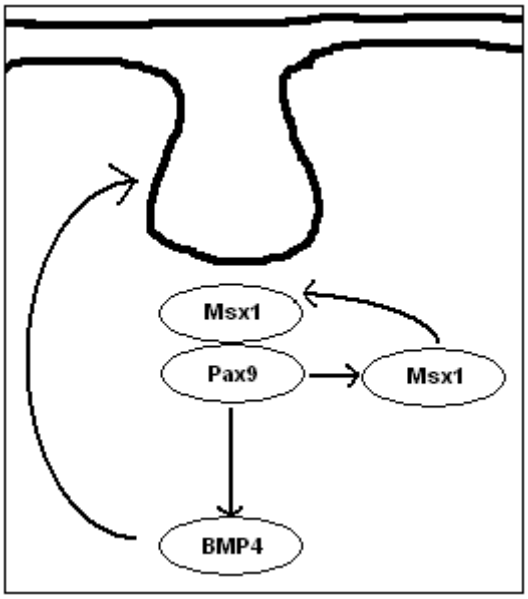
- Tout d'abord, le facteur de transcription **Pax9 se lie directement au promoteur du gène Msx1 afin de maintenir son expression à cette étape du développement**.



Action de Pax9 sur la transcription du gène Msx1 afin de maintenir son expression au sein du mésenchyme.

- D'autre part, il existe une relation synergistique entre Pax9 et Msx1 à travers la **formation d'un complexe protéique**. Ce complexe hétérodimérique **accroît l'habilité de Pax9 à activer l'expression de Msx1 et BMP4**.

Msx1 est également capable de s'auto-induire.



L'hétérodimère Msx1/Pax9 peut induire et accroître l'expression deBMP4 dans le mésenchyme dentaire. *D'après Ogawa et al., 2006.*

- Enfin, **la régulation de l'expression de BMP4 à travers l'interaction de Pax9 avec Msx1 détermine la transition du stade bourgeon à cupule**.
La régulation de l'expression de BMP4 se fait à travers le domaine apparié de Pax9. (119)

En conclusion, **les deux gènes Pax9 et Msx1 sont essentiels pour la modulation de BMP4** dans le mésenchyme dentaire.

Comme toute molécule effectrice, **BMP4** est connue pour être impliquée dans les évènements signalétiques en aval, **elle est responsable de l'induction du nœud d'émail primaire.**

2.2.7.3.2 Rôles de Msx1 :

Msx1 possède un certain nombre de rôles particuliers.

- Tout d'abord, **il stimule la prolifération cellulaire des cellules mésenchymateuses.** Ainsi, un nombre suffisant de cellules permet l'apparition d'un mésenchyme dentaire bien condensé.
Puis, en retour, ce mésenchyme stimule la prolifération de l'épithélium dentaire engendrant ainsi l'avancement du développement dentaire du bourgeon à la cupule.

- D'autre part, **il permet de maintenir les cellules progénitrices dans un état indifférencié** en inhibant p19 (un inhibiteur des *Cyclin Dependent Kinases* : CDKs).

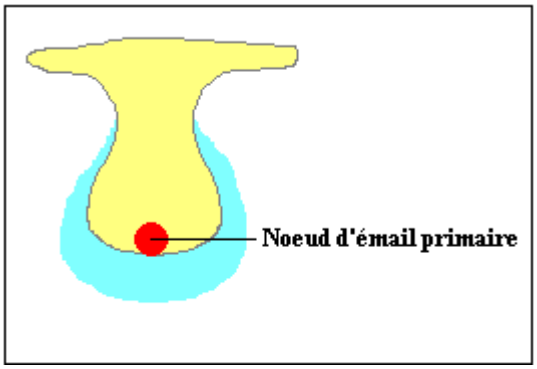
L'inhibition de p19 empêche les cellules de sortir du cycle cellulaire. De cette façon, les **cellules continuent à proliférer et ne se différencient pas**.

- Des expériences ont montré que sans Msx1, les cellules des crêtes neurales céphaliques se différencient en cellules neuronales.

Msx1 régulerait donc le destin du mésenchyme dentaire dérivé des CNC. (49)

2.2.7.4 Le nœud d'émail primaire :

2.2.7.4.1 Le nœud d'émail primaire au stade de bourgeon :



Nœud d'émail primaire au stade de bourgeon. *D'après Thesleff, 1998.*

- Le nœud d'émail primaire est un **centre signalétique transitoire, non prolifératif et localisé** qui apparaît vers le 13ème jour embryonnaire chez la souris. Il est formé des cellules ectodermiques à l'extrémité du bourgeon dentaire.

- Sa fonction serait de **réguler le plissement de l'épithélium de l'émail interne** en produisant des molécules signal capables de stimuler la prolifération des cellules autour de lui.

Les cellules du nœud d'émail expriment plusieurs molécules signal telles que SHH, BMP2, BMP4, BMP7, FGF3, FGF4, FGF9, FGF20 et Wnt3, Wnt10a et b.

Ces signaux du nœud d'émail affectent à la fois les cellules épithéliales et les cellules mésenchymateuses. (29, 65, 161)

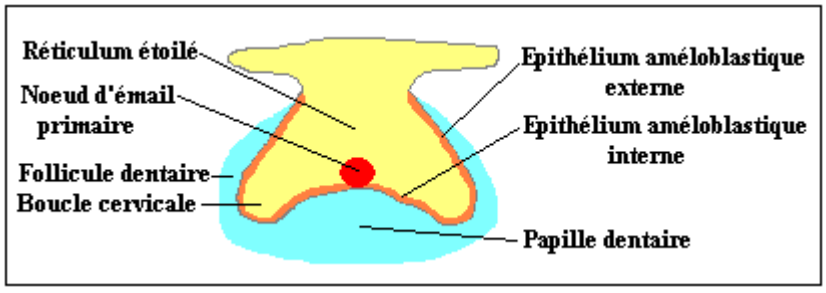
2.2.7.4.2 Le nœud d'émail primaire pendant la transition des stades de bourgeon à cupule :

Aux environs du 14ème jour embryonnaire chez la souris ou à la neuvième semaine de développement chez l'Homme, le bourgeon dentaire évolue en cupule.

La transition du stade bourgeon à cupule est une étape clef marquant le commencement du **développement de la couronne dentaire**.

L'épithélium se plisse, d'abord en mésial du bourgeon puis en direction distal.
On a alors la formation de boucles cervicales qui croissent rapidement en direction apicale.

Le mésenchyme dentaire condensé forme alors la **papille dentaire** située entre les boucles cervicales et le **follicule dentaire** entourant le germe. (29, 66, 177)



Début du stade de la cupule. *D'après Thesleff, 1998.*

Les réseaux génétiques qui régulent la transition du stade bourgeon au stade cupule sont complexes mais commencent à être élucidés.

Parmi les gènes dont la fonction est importante pour cette étape : Msx1, Lef1 (dont l'expression est régulée par Pitx2), ActivineβA , Pax9 et Runx2. (1, 21)

Des mutations effectuées sur ces gènes, de manière expérimentale, résultent toutes en l'arrêt du développement au stade du bourgeon, indiquant des rôles importants pour ces gènes pendant la transition du stade bourgeon au stade cupule. (21)

Gènes	Incisives maxillaires	Incisives mandibulaires	Molaires maxillaires	Molaires mandibulaires	Stade d'arrêt du développement
Msx-/-	-	-	-	-	Bourgeon
Pax9-/-	-	-	-	-	Bourgeon
ActivineβA-/-	-	-	-	-	Bourgeon
Lef1-/-	-	-	-	-	Bourgeon
Runx2-/-	-	-	-	-	Bourgeon

- : absence des dents.

Tableau représentant la denture de souris *knock-out* pour Msx1, Pax9, Activineβ, Lef1 et Runx2. (21)

Il apparaît que, parmi d'autres gènes, **Pax9, Runx2 et Msx1 mésenchymateux régulent l'expression de signaux qui agissent en retour sur l'épithélium, régulant ainsi la formation du nœud d'émail et la prolifération épithéliale**.

Quant à **Activineβ,** restreinte aux cellules mésenchymateuses, elle est requise pour la progression du développement au-delà du stade bourgeon pour les **molaires inférieures et les incisives**. (1, 159)

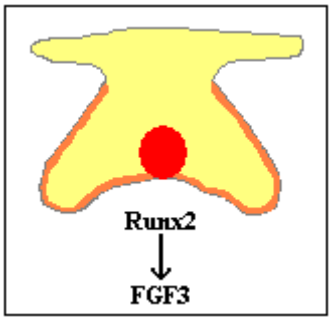
2.2.7.4.1.1 La cascade signalétique Runx2/FGF :

- L'expression de **Runx2** commence précocement dans le mésenchyme dentaire du bourgeon (au 13ème jour embryonnaire chez la souris).

  - Ce gène est impliqué dans la médiation des interactions épithélio-mésenchymateuses pendant les étapes du bourgeon et de la cupule.

En particulier, **il sert d'intermédiaire entre les signaux FGFs** de l'épithélium dentaire vers le mésenchyme. Il est en fait un **composant de la voie de signalisation FGF**.

Sur la cascade génétique, **FGF3** est situé en aval de Runx2 et représenterait donc un gène cible direct de Runx2. (1)



Représentation schématique de l'induction de l'expression de FGF3 par Runx2 dans le mésenchyme dentaire. *D'après Aberg et al., 2004.*

- **Lef1** est un autre gène requis pour la cascade signalétique FGF à cette étape spécifique du développement.

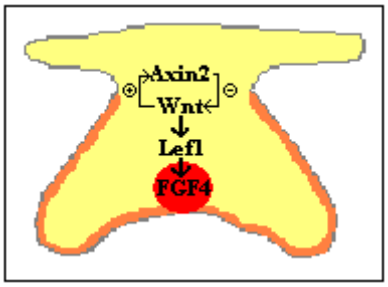
Des expériences ont montré que LEF1 est un composant du signalement **Wnt**.

Il relaye le signalement Wnt et régule directement l'expression de **FGF4** dans la cascade du signalement FGF. (1, 159, 147)

- Le facteur de transcription Axin2 intervient également dans la voie de signalisation de Wnt.

Wnt induit l'expression de Axin2.

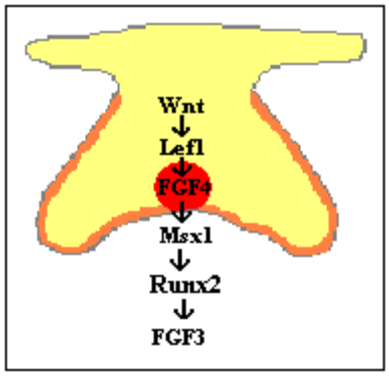
A son tour, **Axin2 sert de régulateur négatif du signal Wnt** par une boucle feed-back. (85)



Représentation schématique des acteurs de la voie de signalisation Wnt permettant la régulation de FGF4 dans l'épithélium. *D'après Aberg et al., 2004.*

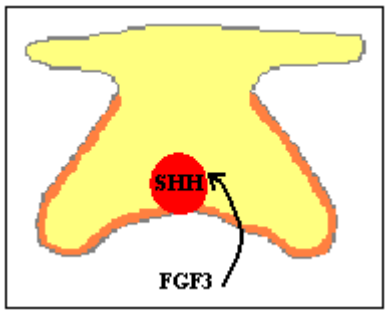
En résumé, pendant l'étape de transition bourgeon-cupule, tout d'abord, Lef1 est nécessaire à l'expression de FGF4 dans l'épithélium. FGF4 induit ensuite l'expression de Runx2 dans le mésenchyme par l'intermédiaire de Msx1.

Puis Runx2 induit l'expression de FGF3.



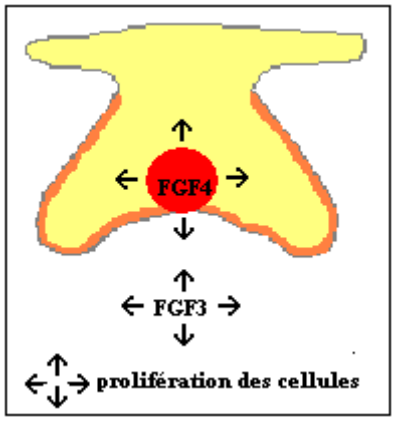
Représentation schématique de la cascade signalétique FGF impliquant Runx2.
D'après Aberg et al., 2004.

- Puis, **FGF3 mésenchymateux a un rôle très important au niveau de l'épithélium puisqu'il régule l'expression de SHH dans le nœud d'émail épithélial.** (1)



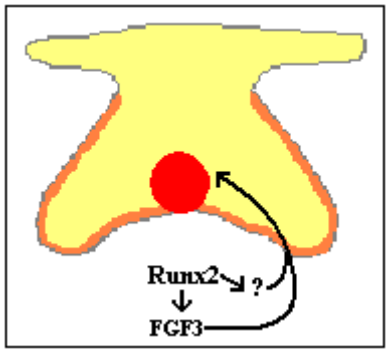
Représentation schématique du rôle de régulation de FGF3 sur le nœud d'émail.
D'après Aberg et al., 2004.

Le rôle des signaux FGFs et de leurs récepteurs (exprimés à la fois dans l'épithélium et le mésenchyme) est de réguler la prolifération cellulaire dans le tissu adjacent. (27)



Représentation schématique du role prolifératif de FGF3 et FGF4 sur les cellules épithéliales et mésenchymateuses. *D'après Aberg et al., 2004.*

- A coté des FGFs, **Runx2 régulerait aussi d'autres gènes en aval** incluant des composants d'autres voies de signalisation **requis pour la fonction du nœud d'émail et donc pour la transition du bourgeon à la cupule**.



Représentation schématique de l'implication de Runx2 dans la régulation de gènes requis pour la fonction du nœud d'émail pendant la transition des stades bourgeon à cupule. *D'après Aberg et al., 2004.*

- Une autre observation faite sur le gène Runx2 concerne sa redondance avec le gène Runx3. En effet, **Runx3 compenserait certaines fonctions de Runx2, uniquement pour les molaires supérieures, en l'absence de Runx2.**

Ceci prouvant une nouvelle fois que le développement des molaires maxillaires serait fondamentalement différent de celui des autres dents. (1)

2.2.7.4.1.2 Lef1 :

LEF1, exprimé dans l'épithélium, possède une fonction biologique propre à ce stade du développement.

En effet, ce gène est un facteur important de survie pour l'épithélium dentaire.
Il supprime le programme de mort cellulaire pour que l'épithélium ait une quantité de cellules suffisante.
Cette masse cellulaire permet de supporter le plissement du feuillet épithélial.

C’est pourquoi, LEF1 est indispensable, pour les cellules épithéliales, à l’avancement du germe dentaire du stade bourgeon au stade cupule.

De plus, LEF1 serait nécessaire pour générer un signal inductif au mésenchyme déclenchant **la formation de la papille dentaire**. (27, 130, 147)

2.2.7.4.3 Rôle prolifératif du nœud d’émail primaire:

- Comme nous l’avons vu précédemment, **le signal mésenchymateux BMP4 est nécessaire pour la formation du nœud d’émail**, à l’extrémité du bourgeon.

BMP4 mésenchymateux **régule l’arrêt du cycle cellulaire dans le nœud d’émail** en induisant l’expression de p21, un inhibiteur des CDKs.
Avec Msx2, **p21** représente un marqueur précoce du nœud d’émail et ces deux gènes inhiberaient la prolifération cellulaire. (64, 66, 127, 157)

- **p21** est associé à la sortie du cycle cellulaire des cellules du nœud et à leur différenciation.

Cela implique que **les cellules du nœud d’émail deviennent non-prolifératives** et qu’**elles se différencient afin d’exprimer des gènes stimulateurs de croissance**.

Contrairement à l’inhibition de p19 (stade du bourgeon) qui induit la prolifération cellulaire en empêchant les cellules de sortir du cycle cellulaire, l’expression de p21 inhibe la prolifération cellulaire par arrêt du cycle cellulaire. En d’autre termes, l’effet non-prolifératif obtenu par augmentation de p21 est contraire à l’effet obtenu pour une diminution de p19.

L’expression de p21 disparaît en même temps que le nœud d’émail, environ 48 heures après son apparition. (29, 64, 160)

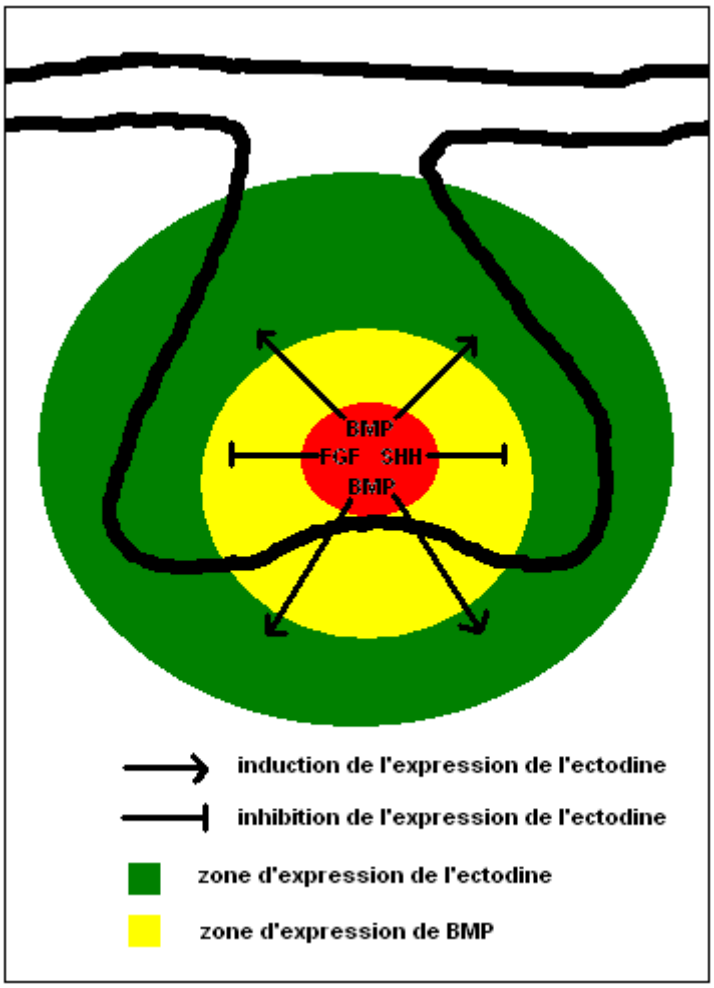
- **Un antagoniste de BMP** a été découvert récemment, l’**ectodine** (pour *ectod*ermal BMP *in*hibitor).

BMP2/BMP7 induisent eux-mêmes l’expression de leur inhibiteur ectodine.

Cependant, l'expression de l'ectodine est complètement absente du nœud d'émail et du tissu l'entourant.

Car le mécanisme feedback par lequel les **BMPs** régulent positivement leur propre inhibiteur est contrecarré par les signaux **SHH et FGF4** co-exprimés avec les BMPs dans le nœud d'émail.

L'inhibition de l'ectodine autour du nœud d'émail serait essentielle pour permettre la fonction des BMPs dans cette aire.
Il est possible que les frontières de l'expression de l'ectodine déterminent les sites des nœuds d'émail secondaires. (88)



Représentation schématique montrant comment l'ectodine intègre les signaux BMP, SHH et FGF provenant du nœud d'émail primaire.
D'après Laurikkala et al., 2003.

Nous avons vu que la BMP4 mésenchymateuse, essentielle pour la formation du nœud d'émail, est présente très tôt.
En revanche la BMP4 du nœud d'émail apparaît plus tardivement, au stade de cupule avancée. (160)

- Le récepteur Edar est également induit dans le nœud d'émail par l'activine permettant aux cellules le constituant d'être répondantes pour le signal EDA (ectodysplasine) qui est exprimé dans l'épithélium en marge du bourgeon dentaire.

Le signalement **ectodysplasine-edar régule la formation et peut-être l'activité signalétique du nœud d'émail**. (1, 157)

- **FGF4 et FGF9** stimulent la croissance de la cupule en augmentant la prolifération cellulaire et en empêchant l'apoptose à la fois dans le mésenchyme et l'épithélium. Cette fonction peut particulièrement être attribuée à FGF4. En effet, FGF4 est exclusivement exprimé dans les nœuds d'émail. (88, 160, 161)

- **SHH** venant du nœud d'émail agit à la fois sur le tissu mésenchymateux et le tissu épithélial puisqu'il régule la croissance des tissus entourant le nœud d'émail et se révèle nécessaire pour la croissance des boucles cervicales épithéliales. (88, 157)

Le nœud d'émail serait donc responsable de la **prolifération cellulaire** et de la **croissance du germe**.
Ainsi, entre les stades du bourgeon et de la cloche, la taille d'une molaire chez la souris quadruple. (160)

Remarque :

Ces découvertes représentent un paradoxe**, car le premier nœud d'émail exprime de nombreux signaux stimulateurs de croissance alors que ces propres cellules demeurent non-prolifératives.** Cependant, **cette région non-proliférative à l'intérieur d'une aire de prolifération active expliquerait le mécanisme basique de plissement de l'organe de l'émail.** (29)

2.2.7.4.4 Rôle du nœud d'émail dans l'élaboration du patron cuspidien :

Le nœud d'émail primaire aurait un rôle dans **la détermination des sites des futures nœuds d'émail secondaires.**
En effet, les modèles d'expression de gènes impliqués dans les chemins BMP, SHH, FGF, et Wnt prédisent les patrons cuspidiens **avant que tout changement morphologique ne soit visible**.

Un fin réglage signalétique venant du nœud d'émail a donc un rôle majeur dans la production de formes dentaires différentes. (88)

Aux environ du 15ème jour embryonnaire chez la souris, le nœud d'émail primaire disparaît progressivement. Les cellules sont éliminées par apoptose (mort cellulaire programmée) sous l'action de BMP4. (29, 64)

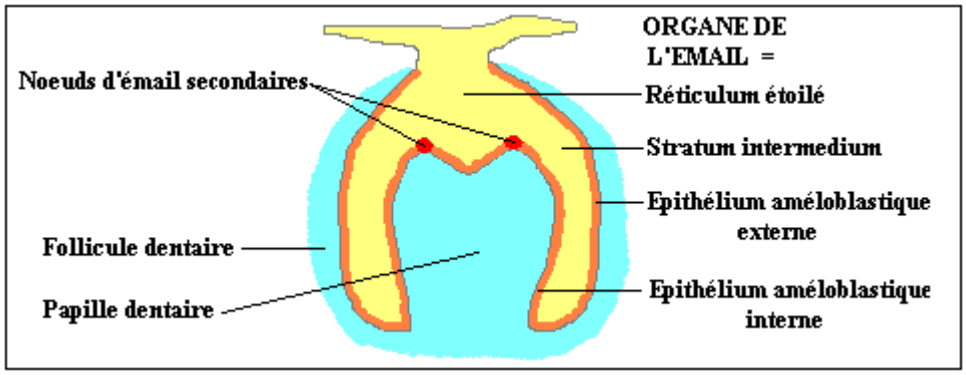
On passe alors à l'étape de la **morphogenèse dentaire** qui est l'arrangement tridimensionnel, spécifique pour chaque dent, des différents ensembles cellulaires permettant **l'éclosion du patron cuspidien**. (130)

2.2.7.5 Le stade de la cloche :

(de la 11ème à la 12ème semaine de développement che l'Homme).

Ce stade est caractérisé par le développement des cuspides dentaires par prolifération épithéliale des cellules autour des nœuds d'émail secondaires.

Les cellules du stratum intermedium, localisées entre l'épithélium de l'émail interne et le réticulum étoilé apparaissent et expriment SHH. (161)



Représentation schématique du stade de la cloche.
D'après Thesleff, 1998.

2.2.7.5.1 Les nœuds d'émail secondaires :

Les nœuds d'émail secondaires apparaissent après la disparition du nœud d'émail primaire et ne concernent que le **développement des dents multicuspidées** c'est à dire les molaires et les prémolaires. (21)

2.2.7.5.2 Le contrôle spatial et temporel des nœuds d'émail secondaires :

La configuration des nœuds d'émail précède l'apparition morphologique des futures cuspides et leur bon positionnement est très important pour que ce processus ait lieu.

Le « patron cuspidien » commence donc 24 heures après la formation de la cupule dentaire, soit au 15ème jour embryonnaire chez la souris, immédiatement après l'apoptose du premier nœud d'émail.

Le développement de la forme dentaire requière le **contrôle spatiale et temporel des nœuds d'émail secondaires** qui se forment dans une séquence exacte (comme les cuspides dentaires) et qui déterminent les sites où l'épithélium de l'émail interne se plissera et où le développement des cuspides commencera.

Le modèle spatiale de l'activation d'un nœud d'émail secondaire influence **la position relative des cuspides les unes par rapport aux autres**, alors que l'espacement temporel des nœuds influence **la taille des cuspides**.
En effet, le développement dentaire commence par la formation de la plus grande cuspide et finit par la plus petite. (29, 64, 65, 66)

2.2.7.5.3 Le modèle morphodynamique de Salazard-Ciudad et Jernvall :

Les nœuds d'émail secondaires expriment la plupart des mêmes signaux que le nœud primaire et sont également non-prolifératifs.

En particulier, les nœuds d'émail secondaires ont une expression localisée de **FGF4**. Bien que plusieurs molécules signal apparaissent être actives dans l'initiation du développement cuspidien, seule l'expression de FGF4 demeure strictement restreinte aux extrémités cuspidiennes.

Le contrôle de l'espacement des nœuds d'émail serait dicté par l'expression localisée de FGF4 à l'intérieur des nœuds, accompagnée par des domaines d'expression plus diffus d'autres signaux tels que SHH dans l'ectoderme et BMP4 dans l'ectomésenchyme. (29, 64)

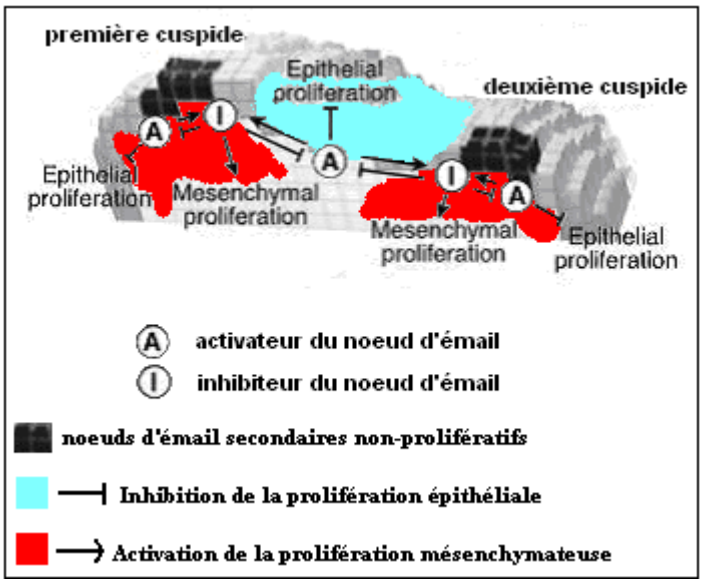
Un modèle de réseau génétique a été présenté par Salazar-Ciudad et Jernvall, en 2002.
Ce modèle de réseau génétique reproduit la morphologie de dents multicuspidées en intégrant les interactions de gènes et la croissance dans un mécanisme morphodynamique.

Il s'agit d'un modèle expérimental **basé sur des activateurs et des inhibiteurs du nœud d'émail** permettant de reproduire les patrons des nœuds d'émail secondaires.
Cela revient à étudier comment des gènes produisent une forme. (88, 139)

- **Les activateurs (BMPs) sont des inducteurs du nœud d'émail non-prolifératif,** et donc des inducteurs de la différenciation cellulaire,

- **alors que les inhibiteurs (FGFet SHH) répriment la différenciation du nœud et activent la croissance.**

Le nœud d'émail sécrète un inhibiteur qui s'oppose à la sécrétion de l'activateur, ainsi inhibant la formation d'un deuxième nœud d'émail immédiatement adjacent au premier.



Représentation tridimensionnelle du modèle de réseau génétique basé sur des activateurs et des inhibiteurs du nœud d'émail.
Salazar-Ciudad et Jernvall, 2002.

En d'autres termes, ce modèle incorpore l'activité de gènes à la morphogenèse, c'est la morphodynamique.

Ainsi, le modèle apporte une trame de travail pour interpréter les rôles de gènes individuels en identifiant les interactions fonctionnelles entre les molécules signal et la croissance.

Il est à noter que même si les gènes initient le fonctionnement des nœuds d'émail secondaires, le mécanisme semble ensuite s'autoréguler ; il est le produit d'un programme dynamique et **ne peut être réduit à un simple code génétique**. (139, 64, 65)

Comme pour les nœuds d'émail primaires, la suppression des nœuds d'émail secondaires est associée aux domaines d'expression de BMP4. (29)

Remarque :

La plupart des gènes impliqués dans la morphogenèse dentaire ont déjà été impliqués dans les étapes précoces de l'odontogenèse telles que l'initiation, les stades du bourgeon et du nœud d'émail primaire.
Donc, si l'un de ces gènes est muté, la progression du développement dentaire sera stoppée précocement au stade de la lame ou du bourgeon dentaire. On obtiendra alors des agénésies.
Pour les dents ayant réussi leur développement, la mutation pourra perturber le stade ultérieur de la morphogenèse dentaire. On obtiendra alors des dents restantes de forme anormale.
Il existe donc peu d'anomalies de forme sans anomalies de nombre car les gènes impliqués dans les premiers stades de l'odontogenèse sont les mêmes que ceux impliqués dans la morphogenèse dentaire.
Nous détaillerons d'avantage les agénésies dentaires et les anomalies de forme dans le chapitre concerné (cf. « Les agénésies dentaires », p126).

2.2.7.5.4 Différenciation des cellules de l'épithélium améloblastique interne en pré-améloblastes :

La différenciation des cellules de l'épithélium améloblastique interne en pré-améloblastes se produit sous l'action de facteurs d'induction provenant de la **papille dentaire.**
Cette différenciation débute en regard des futures cuspides pour les dents cuspidées ou en regard du bord incisif pour les dents non-cuspidées et progresse le long de la future jonction émail/dentine des pentes cuspidiennes. (130)

Le stade de la cloche est aussi marqué par le début de la différenciation des odontoblastes.

2.2.7.6 La différenciation des odontoblastes :

Les odontoblastes sont des cellules polarisées, post-mitotiques, alignées en une simple couche à la périphérie de la papille dentaire.
La différenciation du premier odontoblaste a lieu autour des 17-18ème jours embryonnaires chez la souris.

Pendant l'odontogenèse, de la formation de la lame dentaire à la différenciation des améloblastes, une **membrane basale continue connecte l'organe de l'émail en formation à la papille et au follicule dentaire.**
Et, **cette membrane basale est impliquée dans les interactions épithélio-mésenchymateuses contrôlant la différenciation des odontoblastes**. (96, 137)

2.2.7.6.1 Comment les pré odontoblastes deviennent-ils compétents:

En effet, un pré requis indispensable à la différenciation des cellules périphériques de la papille dentaire (situées à proximité des pré-améloblastes) est l'acquisition de la compétence.

Il a été suggéré qu'après un nombre donné de divisions cellulaires, les pré odontoblastes sortent du cycle cellulaire.
Chez la souris, 14 à 15 divisions cellulaires seraient nécessaires, au niveau molaire, entre le stade de la lame dentaire et l'émergence du premier odontoblaste différencié pour acquérir cette compétence.
Ce mécanisme intrinsèque serait génétiquement déterminé.

Cependant, la sortie du cycle cellulaire serait également contrôlée par un épithélium de l'émail interne spécifique sécrétant des TGFβ.

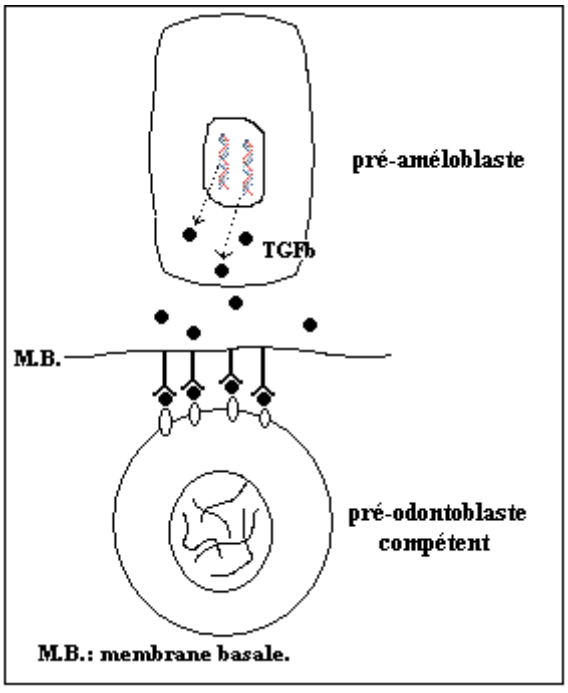
Les pré odontoblastes compétents émergent séquentiellement dans une direction apicale. (130, 137)

2.2.7.6.2 Les signaux responsables de la différenciation des odontoblastes :

Au stade tardif de la cloche, la couche la plus interne des cellules de l'organe de l'émail, c'est à dire **la couche des pré améloblastes**, **induit la différenciation des pré odontoblastes compétents en odontoblastes par la sécrétion de facteurs de croissance**. (27, 130)

- La distribution de ces facteurs de croissance tels que TGFβ, BMP2 et BMP7, associés à la membrane basale et à des protéines membranaires, **est uniforme.**
Cependant, **comme l'émergence des pré odontoblastes compétents est graduelle, la différenciation des odontoblastes est également graduelle. Elle commence donc au sommet des cuspides et se poursuit en direction apicale.** (130, 137)

Les TGFβ sont activés et « piégés » par la membrane basale.

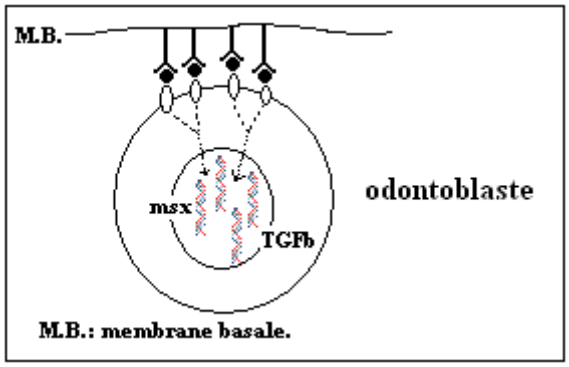


Sécrétion de TGFβ par les pré-améloblastes. *D'après Ruch, 1998.*

- Puis les ils interagissent avec des **récepteurs exprimés à la surface des pré odontoblastes compétents**.

La transduction du signal a lieu.

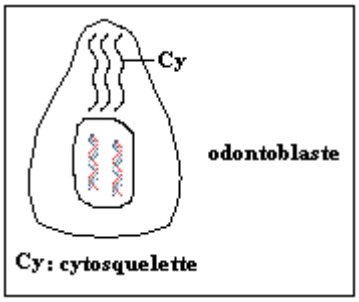
Les gènes des odontoblastes tels que **Msx** sont alors activés.



Transduction du signal et expression du gène Msx. *D'après Ruch, 1998.*

- **Msx** régule la transcription de gènes en rapport avec le cytosquelette et augmente l'expression de TGFβ endogènes.

L'activation des **TGFβ** endogènes conduit à la synthèse de composants de la matrice extracellulaire tels que **la fibronectine ;** la fibronectine étant indispensable à l'élongation et à la polarisation de l'odontoblaste. (137)



Polarisation de l'odontoblaste. *D'après Ruch, 1998.*

L'augmentation de l'expression de ces facteurs pourrait aussi être impliquée dans la régulation du dépôt de la matrice dentinaire par les odontoblastes sécréteurs. (130)

D'autres études ont montré que **Runx2** est requis pour la différenciation des odontoblastes. (27, 39)

De même, l'expression d'ARNm de la **DSPP** (sialophosphoprotéine dentinaire) et la présence des protéines DSP (sialoprotéine dentinaire) et DPP (phosphoprotéine

dentinaire) au niveau des pré améloblastes, alors qu'elles sont majoritairement synthétisées par les odontoblastes pour la minéralisation ultérieure de la dentine, prouve que ces molécules seraient impliquées, en coopération avec des molécules signal, dans le processus conduisant à la cytodifférenciation des odontoblastes. (151)

Les mécanismes impliqués dans ce mécanisme sont multifactoriels et des interactions avec d'autres facteurs de croissance endogènes ou circulant existent probablement. (137)

Le début de la différenciation des odontoblastes s'accompagne de la sécrétion de dentine.
Ainsi, **les odontoblastes faiblement différenciés (non polarisés) synthétisent la mantle dentine** alors que l'orthodentine est synthétisée par les odontoblastes ayant atteint leur différenciation terminale. (130)

2.2.7.6.3 La mantle dentine :

La mantle dentine constitue la première couche de dentine sécrétée. Il s'agit d'une couche « molle » et **moins bien minéralisée** que le reste de la dentine.
L'odontoblaste sécrète alors principalement des fibres de collagène de type I, de l'ostéopontine, de la sialoprotéine osseuse et du TGFβ.
Tous ces éléments sont incorporés dans la minéralisation de la dentine.

Les premiers cristaux de mantle dentine apparaissent en regard des cuspides.
Ils proviennent de vésicules matricielles sécrétée par les odontoblastes contenant des enzymes spécifiques comme la phosphatase alcaline (enzyme de la minéralisation).
A l'intérieur, le pH alcalin permet d'être dans de bonnes conditions pour la formation, par précipitation, d'un cristal d'hydroxyapatite.
Une fois le cristal initié, il s'allonge, perce la membrane de la vésicule puis rencontre les cristaux des vésicules matricielles voisines.

Dès l'apparition des premiers cristaux de la mantle dentine, la membrane basale séparant les pré améloblastes des odontoblastes disparaît.
L'amélogenèse est alors initiée. (130)

2.2.7.7 La différenciation des améloblastes :

La première couche de mantle dentine agit comme un signal sur les cellules épithéliales de l'émail interne afin de les différencier en améloblastes.
A ce stade, on peut encore parler d'interactions épithélio-mésenchymateuses, résultant de contacts cellules épithéliales (améloblastes pré sécréteurs)/cellules mésenchymateuses (odontoblastes sécréteurs).

Les cristaux d'apatites additionnés avec le facteur de croissance **BMP2** agissent comme inducteur de différenciation et de sécrétion de l'amélogenèse. (130)

En plus de l'influence de la papille dentaire, **les cellules du stratum intermedium** fourniraient des facteurs importants pour la différenciation des améloblastes.
Les cellules du stratum intermedium, localisées entre l'épithélium de l'émail interne et le réticulum étoilé, expriment SHH pendant le stade de la cloche.
SHH régulerait la différenciation des améloblastes et la sécrétion de la matrice de l'émail.
Par ailleurs, **DLX3** est continuellement exprimé dans les améloblastes en différenciation et dans les améloblastes différenciés. Son rôle exacte dans la différenciation des améloblastes est encore inconnu. (27, 96, 161)

La différenciation fonctionnelle des améloblastes implique la sortie du cycle cellulaire, l'allongement et la polarisation de ces cellules post-mitotiques.

La sécrétion de la matrice de l'émail peut alors commencer. (147)

2.2.7.8 L'AMELOGENESE :

L'émail est constitué d'aires prismatique et aprismatique (à la jonction émail/dentine).
L'émail prismatique est formé de prismes ordonnés. Les prismes sont eux-mêmes le résultat d'un groupement de cristallites ; un cristallite est un **cristal d'hydroxyapatite**. (52)

L'amélogenèse se déroule, principalement, en deux étapes intimement liées : **la production d'une matrice qui se minéralise immédiatement (stade de sécrétion)**

puis le retrait de cette même matrice suivi d'une déposition minérale accrue (stade de maturation).

Elle est réalisée par les améloblastes qui synthétisent et sécrètent dans la matrice extracellulaire de l'émail les constituants organiques suivants : (131)

- **des protéines de l'émail** (**les amélogénines et les non-amélogénines** sécrétées principalement pendant la phase sécrétoire),

- **des enzymes impliquées dans la modification et la dégradation extracellulaire indispensable des protéines de l'émail** (au moins **deux classes de protéases** ont été mises en évidence :

un groupe d'enzymes appartenant à la famille des métalloprotéinases incluant la **MMP-20 (énamélysine)** qui semble impliqué dans la modification à court terme des protéines nouvellement sécrétées et un autre groupe appartenant à la famille des sérine-protéase incluant **la KLK-4 (kalikréine 4)** qui agirait plus particulièrement durant la phase de maturation de l'émail),

- des protéines sériques,
- une glycoprotéine sulfatée,
- des protéines liant le calcium,
- la phosphoprotéine dentinaire (DPP), des lipides et des phospholipides. (131)

2.2.7.8.1 Le stade de sécrétion :

Pendant le stade de sécrétion de l'amélogenèse, deux principaux types de protéines sont sécrétés : les protéines de l'émail et l'énamélysine responsable de la transformation de celles-ci.

2.2.7.8.1.1 Les protéines de l'émail :

Les protéines de la matrice de l'émail participent au processus de minéralisation dès qu'elles sont sécrétées, elles permettent **la nucléation (« naissance ») du cristal, son élongation et sa croissance**.
La formation de l'émail est un exemple du processus d'auto-assemblage des protéines de la matrice extracellulaire afin de former des complexes supra-moléculaires stables capables de **guider la constitution du cristal d'hydroxyapatite**. (123)

Pendant l'amélogenèse, **deux classes principales de protéines de l'émail** sont sécrétées, les amélogénines et les non-amélogénines.

2.2.7.8.1.1.1 Les amélogénines :

Ces protéines constituent, au stade sécrétoire, **90% de la matrice organique**. (47)

Il en existe plusieurs isoformes dérivées de l'épissage alternatif de l'ARN messager.
La protéine amélogénine mature (isoforme 1) est une protéine hydrophobe de 175 acides aminés qui s'auto assemble avec d'autres protéines amélogénine pour former des **nanosphères**.
Ces nanosphères contiennent environ 100 molécules d'amélogénine.
C'est en fait une région particulière de la molécule, le domaine N-terminal d'auto assemblage, qui permet l'interaction avec une autre protéine amélogénine.
Quant au domaine C-terminal hydrophile, il est exposé à la surface de la nanosphère afin de la rendre soluble dans un environnement aqueux, empêchant ainsi la fusion des nanosphères entre elles.
Par ailleurs, cette région C-terminale présente une forte affinité pour les cristaux.
La formation des **nanostructures** est essentielle pour la création d'une sorte d'**« échaffaudage »** capable de **contrôler la morphologie des cristallites pour la minéralisation ultérieure**.

En effet, les nanosphères d'amélogénines **dictent la croissance en épaisseur et en largeur des cristaux d'émail et préviennent leur fusion**.
Elles sont donc, au final, indispensables à la mise en place de l'architecture excessivement compliquée des prismes d'émail. (51, 53, 60, 123, 130, 149, 152)

Remarque :

- La multiplicité fonctionnelle de cette protéine lui donne une grande place dans la recherche biomédicale. Elle est déjà utilisée en réparation parodontale dans l'Emdogain. D'autres applications comme la formation d'un pont dentinaire lors d'effraction pulpaire sont en cours de recherche (A4+ et A4-). (105)

- Un modèle d'expression du **facteur de transcription Dlx3** a été découvert pendant la phase de sécrétion des améloblastes.
Il est suggéré que Dlx3 contrôlerait l'épaisseur de l'émail.
Or l'épaisseur de l'émail est dépendante de la sécrétion de l'amélogénine.
Donc, Dlx3 régulerait positivement le gène AMEL. (44)

2.2.7.8.1.1.2 Les protéines non-amélogénines :

On retrouve dans cette classe plusieurs protéines dont l'énaméline, l'améloblastine et la tufteline.

2.2.7.8.1.1.2.1 L'énaméline :

L'énaméline est la plus grosse protéine de la matrice de l'émail mais elle ne représente que 5% des protéines totales de la matrice (20kb).
Environ un tiers de son poids moléculaire provient de glycosylations.
C'est une protéine spécifique de la dent.
Elle est produite par les améloblastes et une expression plus faible de celle-ci a été observée dans la pulpe dentaire, vraisemblablement sécrétée par les odontoblastes, ainsi que le long de la racine en formation.

Cette protéine contient trois sites de **glycosylation** conservés chez le porc, la souris et l'Homme. Ainsi, l'énaméline jouerait le même rôle que l'amélogénine en s'aggrégant à d'autres molécules d'énaméline pour former des structures plus importantes et/ou, ces sites de glycosylation donneraient des **propriétés d'affinité au calcium et de liaison aux cristallites de l'émail**.

L'énaméline intacte (non transformée) est retrouvée au niveau du front de minéralisation où elle jouerait un rôle dans **l'élongation du cristal**.

Elle est également très présente à la jonction émail/dentine ce qui signifie qu'elle **participerait à la nucléation ainsi qu'à la régulation de la constitution de l'émail**. (60, 61, 62, 152, 149, 54, 73)

2.2.7.8.1.1.2.2 L'améloblastine :

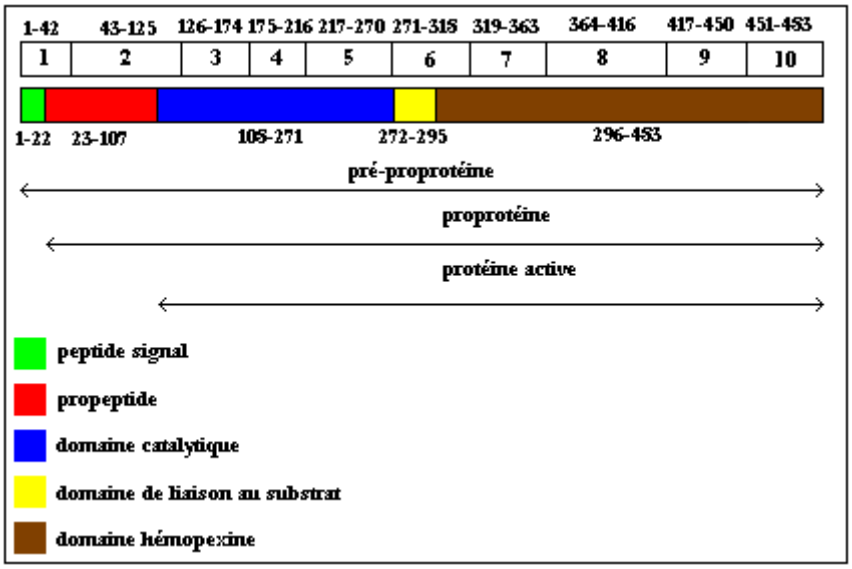
L'améloblastine (également nommée améline ou sheatline) compte elle aussi pour environ 5% des protéine totales de la matrice de l'émail.
Comme les protéine précédentes, elle est clivée après sa sécrétion puis s'accumule dans **la gaine des prismes d'émail**.
La signification fonctionnelle de cette répartition spatiale n'est pas encore connue.
Contrairement à l'amélogénine, elle n'apparaît pas s'engager dans les interactions protéines-protéines.

La signification fonctionnelle de cette distribution spatiale n'est pas encore connue. (149, 152)

2.2.7.8.1.2 L'enzyme énamélysine (MMP20) :

Le gène MMP20 code pour une protéase calcium-dépendante qui est un membre de la famille des métalloprotéinases de la matrice (MMPs) : l'énamélysine.
Comme toutes les protéases, elle possède un **domaine catalytique composé de trois sites actifs chacun représenté par un acide aminé (His226, His230, His236) et un domaine de liaison au substrat**.

De plus, elle présente un **domaine hémopexine** qui serait fonctionnellement important pour la localisation ou pour la liaison du substrat afin de faciliter le clivage des protéines de l'émail.
D'autre part, la partie C-terminale de l'énamélysine serait essentielle pour l'activation de l'enzyme par la kallikréine 4 à la surface de la cellule. (74, 152)



Représentation schématique de la protéine énamélysine et de ses domaines fonctionnels. *D'après Kim et al., 2005.*

L'énamélysine représente l'activité protéolytique prédominante de la phase de sécrétion de la matrice de l'émail.
Elle est impliquée dans la transformation des protéines de l'émail en produits de clivage.

Les produits de clivage des protéines de l'émail, sont des polypeptides fonctionnels et leurs fonctions sont différentes de celles de la protéine intacte et des autres produits de clivage.

Grâce à sa **spécificité pour l'amélogénine**, elle serait responsable de la transformation précoce (tout de suite après la sécrétion) et essentielle de celle-ci en peptides plus petits. (52, 60, 152)

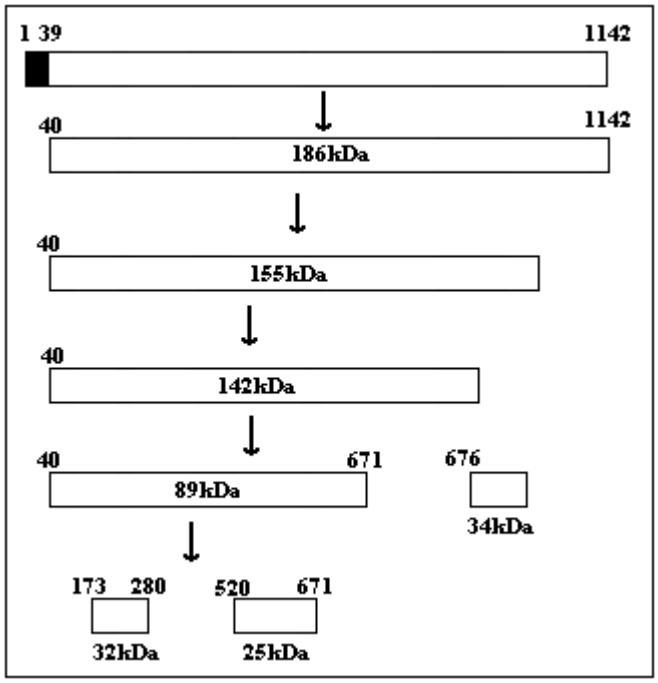
2.2.7.8.1.3 Les produits de clivage de l'amélogénine :

La région C-terminale hydrophile de l'amélogénine est la première à être clivée par l'énamélysine, ce qui confère à ses produits de clivage une faible affinité pour les cristaux d'émail.
Ces peptides sont eux-mêmes actifs.
Par exemple, le peptide situé à proximité de la région N-terminale de l'amélogénine, appelé **TRAP** (pour *Tyrosine-Rich Amelogenin Peptide*), est connu pour avoir le potentiel de liaison aux glycoprotéines de la matrice. (30, 51, 60, 105, 149)

2.2.7.8.1.4 Les produits de clivage de l'énaméline :

Comme les amélogénines, **l'énaméline est modifiée rapidement par une extensive transformation post-traductionnelle dans la matrice extracellulaire de l'émail pour donner plusieurs produits de clivage** qui sont des polypeptides fonctionnels de 142, 89, 65, 32, 25 et12 kDa.

L'énaméline non clivée et les grands produits de clivage (155kDa, 142kDa, 89kDa) sont uniquement retrouvés dans les couches de la surface de l'émail nouvellement sécrétées, au niveau du front de minéralisation.



Représentation schématique des différents produits de clivage de l'énaméline.
D'après Ozdemir et al., 2005.

Les plus petits d'entre eux sont plus profondément localisés, avec une forte affinité pour l'hydroxyapatite. C'est pourquoi, ces énamélines sont concentrées **parmi les cristallites de l'émail prismatique et interprismatique pendant la phase sécrétoire** de la formation de l'émail. (37, 57, 60, 61, 62)

- **Le produit de clivage de 32kDa** est le plus caractérisé et le plus abondant.

Une fois détaché de la masse de la protéine par clivage protéolytique, c'est un peptide libre de 106 acides aminés.
L'énaméline 32kDa est marquée par un haut degré de glycosylation au niveau de trois sites. Ce qui lui confère une **grande affinité pour l'hydroxyapatite**. (57, 60, 135)

Deux autres produits de clivage : 25 et 34kDa semblent cruciaux pour le développement normal de l'émail. (57)

La transformation des protéines de l'émail lors de la phase sécrétoire permet aussi l'ultime élimination indispensable de la matrice organique pendant la maturation de l'émail. (73)

A ce stade, les cristallites d'émail grossissent pour atteindre 40% à 60% de minéral par volume. (52)

2.2.7.8.2 Le stade transitionnel :

Pendant la **phase transitionnelle** de la formation de l'émail, **les cristallites augmentent en taille** et d'autres protéases sont sécrétées par les améloblastes matures, telles que la kallikréine 4. (136, 152)

2.2.7.8.3 Le stade de maturation :

La plus grande partie de la matrice organique de l'émail précédemment sécrétée et transformée enzymatiquement est ensuite éliminée au cours du stade de maturation pour permettre la **croissance en épaisseur et en largeur des cristallites.** (130)

- Les améloblastes sécrètent une enzyme, **la kallikréine 4 (KLK4)**, (codée par le gène KLK4) tout au long de ce stade.

Il s'agit d'une **protéase** qui appartient à la famille des kallikréines qui elle-même appartient à la super famille des sérine protéases.
Les sérine protéases sont exprimées dans de nombreux tissus (système nerveux central, prostate…).

Le domaine essentiel pour l'activité protéolytique de la kallikréine 4 est **la triade** caractéristique, conservée entre les espèces, **des acides aminés catalytiques** (H71 sur l'exon 2, D116 sur l'exon 3 et S207 sur l'exon 5).

D'autre part, une Asparagine et une Glycine, codées par l'exon 6, forment **une poche qui définit la spécificité du substrat de l'enzyme**. (52, 152)

La kallikréine 4 est **l'enzyme prédominante responsable de la dégradation des protéines de l'émail pendant le stade de maturation de l'émail**.

En effet, elle dégrade, par clivages successifs, les protéines de l'émail en fragments encore plus petits qui sont des **produits de dégradation permettant ainsi leur élimination ultime.**
Elle est, en particulier, responsable de la **dégradation du produit de clivage TRAP de l'amélogénine en des fragments plus petits**. (47, 52, 136, 152)

L'énaméline disparaît alors au début de la phase de maturation de l'émail tandis que l'amélogenine disparaît un peu plus tard.

La dégradation programmée des protéines de l'amélogénine est essentielle pour que la déposition finale de 15 à 20% de minéral supplémentaire ait lieu.
Les cristaux d'hydroxyapatite individuels continuent de croître en largeur et en épaisseur tandis que l'hydrolyse des protéines continue.

Car l'émail **dans sa forme mature** est un tissu hautement minéralisé avec **plus de 95% de son poids et 87% de son volume occupés par des cristaux d'hydroxyapatite** larges et organisés, faisant de l'émail le tissu le plus dur du corps humain.
Cette structure donne à l'émail ses propriétés uniques de résistance à la fracture et à l'usure. (30, 52, 55, 61, 91, 149, 152)

C'est pourquoi **des anomalies génétiques concernant les protéines de l'émail ou les enzymes impliquées dans la transformation ou la dégradation de celles-ci** conduisent à la formation d'**un émail fin, fragile, sujet à la fracture et à l'usure, capable de se cliver de la dentine sous-jacente.** (cf. « L'amélogenèses imparfaite », p222).

A l'éruption des dents, toutes les cellules responsables de la formation de l'émail sont détruites.
L'émail ne peut donc pas se régénérer mais simplement augmenter sa minéralisation dans un environnement favorable. (105)

2.2.7.9 LA DENTINOGENESE :

La dentinogenèse résulte essentiellement de la synthèse et de la sécrétion par les odontoblastes d'une matrice qui sera ultérieurement minéralisée, c'est un processus continu.

Il existe différents types de dentine qui sont sécrétés et minéralisés séquentiellement :

Comme nous l'avons vu précédemment, la mantle dentine constitue la première couche de dentine sécrétée par des odontoblastes n'ayant pas atteint leur différenciation terminale. Il s'agit d'une couche **moins bien minéralisée** que le reste de la dentine.

- Dans un second temps, l'**orthodentine** est formée par des odontoblastes ayant atteint laur différenciation terminale. La **prédentine sécrétée est la couche non minéralisée de l'orthodentine**. Elle est ensuite transformée en **dentine minéralisée** au niveau du **front de minéralisation** tandis que les odontoblastes reculent vers le centre de la pulpe.
- Dans un troisième temps, il y a formation de la **dentine péri tubulaire** par les prolongements odontoblastiques. (130)

2.2.7.9.1 Les constituants organiques sécrétés en surface de la prédentine :

Les odontoblastes synthétisent et sécrètent les **constituants organiques** de la prédentine :

- **les collagènes**,
- **les éléments non-collagéniques** tels que des **protéoglycannes**, des phospholipides, de l'albumine ainsi que de très petites quantités de phosphoprotéines.

La prédentine contient pour 97% du collagène de type I (dont 10 à 15% de type I trimère) et 3% de collagène de type V.
Le collagène de type I est sécrété sous forme de fines fibrilles parallèles à la surface de la prédentine.

Des protéoglycannes, dont les deux principaux sont **le byglycanne et la décorine,** sont synthétisés et sécrétés en surface de la prédentine, avec le collagène, et forment un liant inter collagénique. Les fibrilles de collagène subissent donc un processus d'agrégation et migrent vers la zone où la minéralisation va se produire.
Progressivement, les protéoglycannes sont dégradés par des enzymes et réabsorbés par les odontoblastes dans les couches profondes de la prédentine.
Cette **maturation** est indispensable à la minéralisation du collagène.
Ainsi, la prédentine est composée de fibrilles de collagène immatures en surface et matures en profondeur et d'un gradient de protéoglycannes (du plus concentré en surface au moins concentré en profondeur de la prédentine). (130)

2.2.7.9.2 Les constituants organiques non-collagéniques sécrétés au niveau du front de minéralisation :

Au niveau du **front de minéralisation**, **d'autres protéines non collagéniques sont sécrétées telles que les membres de la famille des SIBLINGs et des protéines non phosphorylées.**

2.2.7.9.2.1 Les SIBLINGs :

La famille des SIBLINGs (*Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoproteins)*, classe majeure des protéines non-collagéniques, regroupe l'ostéopontine (OPN), la sialoprotéine osseuse (BSP), la phosphoglycoprotéine de la matrice extracellulaire (MEPE), la protéine de la matrice dentinaire (DMP1) et la sialophosphoprotéine dentinaire (DSPP).

Les SIBLINGs partagent les traits communs suivants : (133)

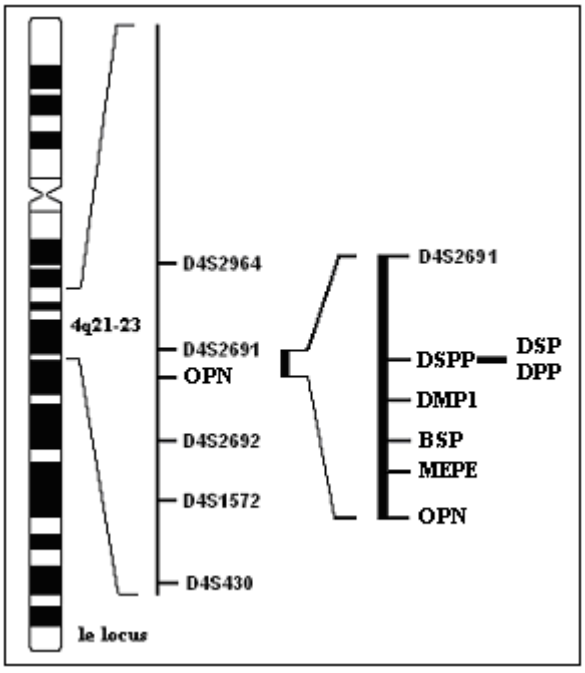
- elles sont principalement retrouvées **dans l'os et dans la dentine**, et sont sécrétées dans la matrice extracellulaire pendant la formation et la minéralisation de ces deux tissus ;

- elles possèdent un motif Arg-Gly-Asp (RGD) qui permet la liaison aux intégrines à la surface cellulaire;

- l'organisation de leurs gènes est similaire puisque le dernier ou les deux derniers exons code(nt) pour la majorité de la protéine et contiennent toujours le motif RGD;

- leurs gènes partagent une localisation commune sur le **chromosome 4q21-23** ;

- et elles partagent des modifications post-traductionnelles similaires telles que la phosphorylation ou la glycosylation. Ce sont des glycophosphoprotéines. (133)



Représentation schématique de la localisation des gènes codant pour des SIBLINGs.
D'après Mac Dougall, 1999.

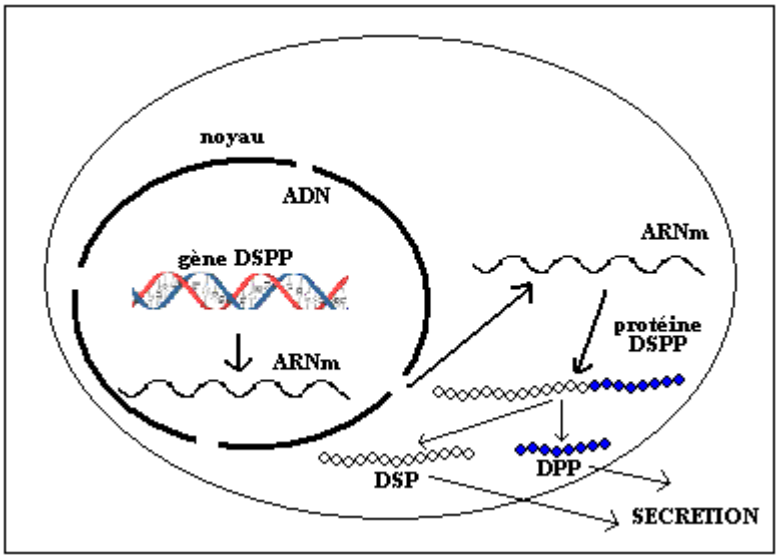
2.2.7.9.2.1.1 La sialophosphoprotéine dentinaire (DSPP) :

On a cru précédemment que l'expression de la DSPP était spécifique aux dents avec une **expression principale au niveau des odontoblastes et transitoire au niveau des pré améloblastes.**

Cependant, le gène de la DSPP est aussi exprimé dans l'os par les ostéoblastes à un niveau très inférieur à celui de la dentine.

En outre, des transcrits du gène ont été trouvés **dans l'oreille interne de souris**.

La protéine DSPP est clivée par des protéases, juste avant sa sécrétion, libérant deux protéines, la DSP et la DPP.



Représentation schématique des différentes étapes de transcription, traduction, clivage et sécrétion des protéines DSP et DPP.

Ces deux principaux composants des protéines non-collagéniques sont les produits les plus spécifiques des odontoblastes. Elles interagissent avec le collagène permettant de jouer un rôle crucial dans le contrôle de la minéralisation. (1, 72, 151, 173)

2.2.7.9.2.1.1.1 La phosphoprotéine dentinaire (DPP) :

La phosphoprotéine dentinaire (DPP pour *Dentin PhosphoProtein*) ou phosphophoryne est la plus abondante des protéines non collagéniques.
Elle représente 50% de cette fraction non-collagénique.

Elle est constituée d'une **longue répétition d'un triplet d'acides aminés.**
Cette séquence phosphorylée donne une structure particulière à la protéine permettant des interactions avec les ions calcium essentielles à la nucléation des cristaux d'hydroxyapatite.

Apparaissant au niveau du front de minéralisation, **la phosphophoryne initie et contrôle la minéralisation du collagène** à de faibles concentrations ; tandis qu'elle inhibe ou ralentit la croissance du cristallite à des concentrations plus fortes.
Elle contribuerait également à la régulation de la taille et de la forme de ces cristaux.

Il se peut donc que cette protéine joue un **rôle multifonctionnel** pendant la minéralisation du tissu dentaire. (36, 176)

2.2.7.9.2.1.1.2 La sialoprotéine dentinaire (DSP) :

La sialoprotéine dentinaire (DSP) est une glycoprotéine acide constituant 5 à 8% des protéines non collagéniques.
Son rôle est encore peu connu.

2.2.7.9.2.2 Les protéines non phosphorylées :

Les protéines non phosphorylées regroupent :

- l'ostéocalcine,
- l'ostéonectine,
- des protéoglycannes (ils sont re-synthétisés),
- de l'albumine,
- un certain nombre de facteurs de croissance,
- des amélogénines,
- des enzymes de dégradation, etc.…

D'autres éléments qui ne sont pas des protéines mais qui sont indispensables à la minéralisation sont également synthétisés tels que des lipides et du calcium. (130)

2.2.7.9.3 Minéralisation de la prédentine:

Le processus de minéralisation de la prédentine est différent de celui de la mantle dentine car il se fait sans vésicules matricielles.
Cependant le processus de minéralisation est le même puisque des ions phosphate et calcium précipent, en présence de **la phosphatase alcaline** et des autres protéines citées précédemment, afin de former des cristaux d'hydroxyapatite.

Il existe probablement deux types de phosphatases alcalines produites par les odontoblastes dont l'une, appelée phosphatase alcaline non tissu-spécifique, est également nécessaire à la formation de l'os.

Il est à noter qu'une anomalie génétique du gène de la phosphatase alcaline non tissu-spécifique est à l'origine d'une maladie génétique rare : **l'hypophosphatasie.**
La maladie affecte la minéralisation osseuse et dentaire et présente une variabilité clinique très importante allant de la forme clinique létale détectable avant la naissance à la forme uniquement odontologique se traduisant que par une **chute prématurée des dents temporaires** due à une presque complète abolition de la formation du cément.
Les signes osseux éventuels sont notamment des malformations sévères des membres, du thorax et du crâne. (144)

Au final, la composition de la dentine est la suivante :

- 70% de minéral (cristaux d'hydroxyapatite),
- 20% de matrice organique dont 90% de collagènes et 10% de protéines non collagéniques et d'autres molécules non protéiniques de la matrice extracellulaire,
- et 10% d'eau. (130)

2.3 CONCLUSION :

- Toutes les anomalies génétiques concernant des gènes codant pour des protéines spécifiques telles que l'énaméline entraîneront des atteintes spécifiques des dents telles que l'amélogenèse imparfaite.

- En revanche, toutes les anomalies génétiques concernant des gènes tels que Msx1, Pitx2 ou Runx2 ou des gènes codant pour des protéines non spécifiques telles que l'ectodysplasine entraîneront des maladies présentant un phénotype multiple en plus du phénotype dentaire.

- **Les interactions entre l'ectoderme et le mésenchyme sous-jacent** constituent un mécanisme central qui illustre le principe général du développement des organismes multicellulaires ; à savoir que les cellules et les

tissus communiquent via des molécules signal conservées, utilisées de façon réitérative pendant la morphogenèse.

- La variation des réponses cellulaires aux mêmes molécules dans différents tissus et à différentes périodes est due aux différentes histoires des cellules déterminant **leur compétence à recevoir et à répondre aux signaux**. (157)

- **Quatre familles de protéines (FGF, BMP, SHH, Wnt) agissant comme signaux** ont été largement étudiées et utilisées.

Il existe beaucoup **d'autres voies de signalisation** qui commencent à être élucidées.
La découverte de l'ectodysplasine, comme ligand TNF, en illustre un exemple.

D'autres signaux qui ont été impliqués dans le développement dentaire incluent EGF, les neurotrophines , EGF et le signalement Notch ; mais leurs fonctions dans la morphogénèse dentaire restent à l'heure actuelle largement inconnues. (66)

- Il est maintenant évident que **les gènes, dans ces réseaux de signalisation sont les régulateurs centraux du patterning et de tous les événements morphogénétiques chez l'embryon.** (161)

Cependant, **la forme dentaire, codée par un processus dynamique, ne peut être réduite à un simple code génétique.**
En effet, l'activation répétée des nœuds d'émail secondaires pendant le développement dentaire, suggère que les cuspides ne sont pas codées telles quelles dans le génome, mais, que la totalité du modelage cuspidien est le produit d'un programme dynamique. (64)

- Bien qu'il existe des différences considérables et évidentes entre l'Homme et la souris, d'importantes parties de l'ADN sont conservées au travers de l'évolution.

L'étude de ces animaux en tant que modèles ont permis d'accroître les connaissances sur les fonctions et les mécanismes de certains gènes impliqués dans l'odontogenèse.
La compréhension du développement normal des dents joue un rôle important et complémentaire dans la recherche de gènes impliqués dans des anomalies dentaires.

Comprendre le développement normal des dents, c'est aussi mieux comprendre leur développement anormal et inversement.

A l'heure actuelle, chez l'Homme, une centaine de gènes sont associés au patterning, à la morphogenèse et à la différenciation cellulaire. (159)
Nous allons voir comment des mutations de certains de ces gènes ont été découvertes comme responsables d'anomalies dentaires.

3 RECHERCHE GÉNÉTIQUE SUR LES ANOMALIES DENTAIRES :

3.1 L'IDENTIFICATION DE GÈNES RESPONSABLES DE MALADIES GÉNÉTIQUES:

Pendant la dernière décennie, **une « révolution »** concernant la génétique humaine a eu lieu permettant de débrouiller les mécanismes du développement et d'identifier des mutations qui perturbent ces mécanismes conduisant ainsi à la maladie.

3.1.1 Le projet du génome humain :

Le projet du génome humain (PGH) a eu pour mission d'établir le séquençage complet du génome humain.
L'achèvement du PGH a officiellement eu lieu en 2003 même si le travail de repérage et de caractérisation des gènes humains se poursuit.

Cela a **mis à disposition la séquence d'ADN des 24 chromosomes humains** (22 autosomes + X + Y) permettant ainsi la localisation de tous les gènes et au final la détermination de leurs fonctions. (124)

Il est alors apparu que **le nombre de protéines est plus important que le nombre de gènes**. Un gène peut, en effet, exprimer de multiples protéines à différentes périodes et même simultanément (par exemple le gène de la DSPP produit la DPP et la DSP).
Cela rend la corrélation génotype/phénotype au sens stricte du terme, c'est à dire « un gène-une maladie », parfois impossible. (19)

La découverte de gènes en rapport avec des maladies fut fortement activée par les données issues du PGH.

Il avait été espéré que l'acquisition des pleines connaissances en biologie humaine et l'achèvement du projet du génome humain révolutionneraient l'identification et le traitement des anomalies dentaires.
Slavkin, en 1999, prédisait que plus de 1000 mutations de gènes associées à des maladies et des anomalies orales, dentaires et cranio-faciales seraient identifiées pour aider leur prévention et leur traitement.

Cependant, **la découverte de gènes sous-jacents les anomalies dentaires progresse à une vitesse plus lente que celle des anomalies affectant d'autre organes.**

Bien que les anomalies dentaires affectent sévèrement la qualité de vie d'un individu, **elles ne sont pas fatales**. Des familles multigénérationelles avec de tels désordres peuvent donc être étudiées.

Ces familles sont très précieuses pour les études génétiques. (124)

3.1.2 Le clonage de gènes malades :

3.1.2.1 Le clonage fonctionnel :

Jusqu'au début des années 1980, l'identification d'un gène malade était réalisée principalement par un processus appelé **le clonage fonctionnel**.

Ce processus identifie le gène à partir de la cause biochimique connue d'une maladie par exemple **l'absence d'une protéine donnée**.
Les chercheurs utilisent ensuite des anticorps contre cette protéine pour cloner le gène codant pour la protéine en question.

Cependant, pour la grande majorité des désordres héréditaires telle que les agénésies dentaires, l'utilisation de cette méthode n'est pas possible.
Ainsi, on a recours à une seconde méthode d'identification appelée le « clonage positionnel ». (124)

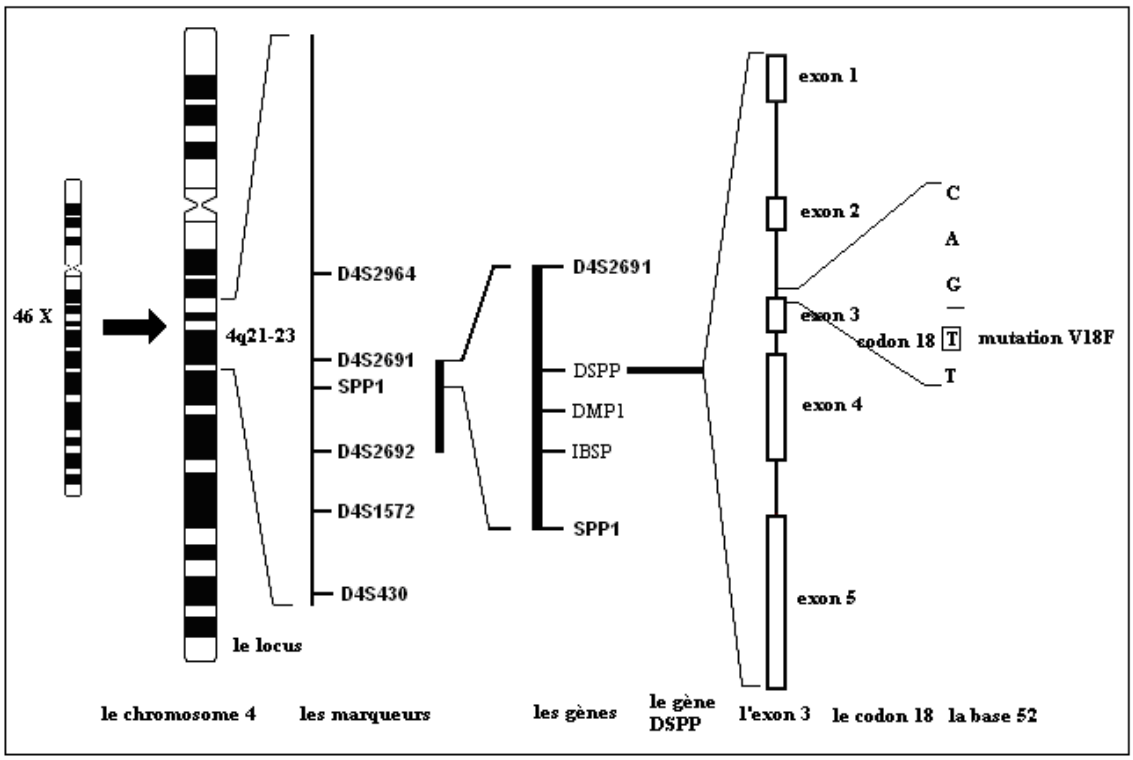
3.1.2.2 Le clonage positionnel :

3.1.2.2.1 Le principe de base :

Le clonage positionnel revient à chercher une simple faute d'orthographe dans une encyclopédie en 46 volumes contenant trois billions (soit 3000 milliards) de caractères alphabétiques!
Donc, l'identification d'une seule faute d'orthographe à l'intérieur d'un mot revient à chercher une mutation dans trois billions de bases du génome humain !

La première étape consiste à chercher le bon volume, puis le bon chapitre, la bonne section, le bon paragraphe et finalement le mot à l'intérieur duquel se trouve la faute d'orthographe.

Les chromosomes peuvent être représentés par les 46 volumes soit deux lots de manuels de 23 volumes.
Ces chromosomes sont divisés en **loci** (les chapitres) qui sont repérables grâce à des **marqueurs** (les numéros de pages).
Ces loci peuvent contenir plusieurs **gènes** (les sections) qui sont formés d'**exons** (les paragraphes) codant pour une protéine.
Les exons sont formés de **codons** (les mots) contenant des **bases** (les lettres). (124)



Représentation schématique des différentes étapes nécessaires à l'identification d'une mutation responsable d'une maladie donnée. Exemple d'une mutation du gène DSPP responsable de la dentinogenèse imparfaite. *D'après Mac Dougall, 1999.*
(cf. « La dentinogenèse imparfaite », p270)

3.1.2.2.2 Stratégies de recherche :

Le clonage positionnel utilise l'une ou les deux stratégies suivantes :

- l'identification d'une ou des aberration(s) chromosomique(s) spécifique(s) chez un individu ayant la maladie.

Les aberrations chromosomiques sont des délétions, des translocations ou des duplications.
Elles offrent la plus importante possibilité de succès puisqu'elles sont facilement identifiables sous microscope.

Par cette méthode, une petite délétion fut identifiée sur le chromosome X d'un garçon atteint de dystrophie musculaire de Duchenne.
Les chercheurs ont ensuite produit une carte physique de la séquence de la région délétée, ce qui facilita l'identification du gène responsable.

- **La grande majorité des maladies génétiques ont pour origine des mutations mineures telles que des substitutions d'un seul nucléotide.**

Pour trouver les gènes concernés dans ces cas, les chercheurs utilisent une autre approche appelé **la « carte de liaison »**.

La carte de liaison est l'ordonnancement de **marqueurs** définissant un locus unique. (124)

3.1.2.2.3 Les pré-requis d'une analyse génétique :

Certains pré-requis sont essentiels pour obtenir **une analyse génétique** réussie :

- l'identification de **familles avec le phénotype de la maladie donnée,**
- **un critère de diagnostic précis** pour distinguer les membres affectés des membres sains,
- **un arbre généalogique précis pour établir le mode de transmission** (mendélien ou complexe),
- et **des marqueurs ADN hautement polymorphiques**.

Les marqueurs polymorphiques sont des variations silencieuses présentes à travers le génome telles que des zones de répétition sur l'ADN appelées microsatellites.
Il sont situés à des endroits précis de l'ADN chez tous les individus, tous les 30 à 40kb. Ils sont donc facilement repérables.
En outre, le nombre des répétitions varient, ce qui définit différents allèles. Par exemple le motif CA peut être répété jusqu'à 15 fois.

Pour chaque polymorphisme, nous avons un allèle paternel et maternel.
On obtient donc **un « code barres »** pour les copies maternelles et paternelles de chaque chromosome chez chaque individu dans la famille.

Pour des maladies relativement rares, une seule grande famille avec au moins 10 patients atteints ou quelques familles avec au moins cinq patients malades sont une base convenable pour une analyse de liaison.

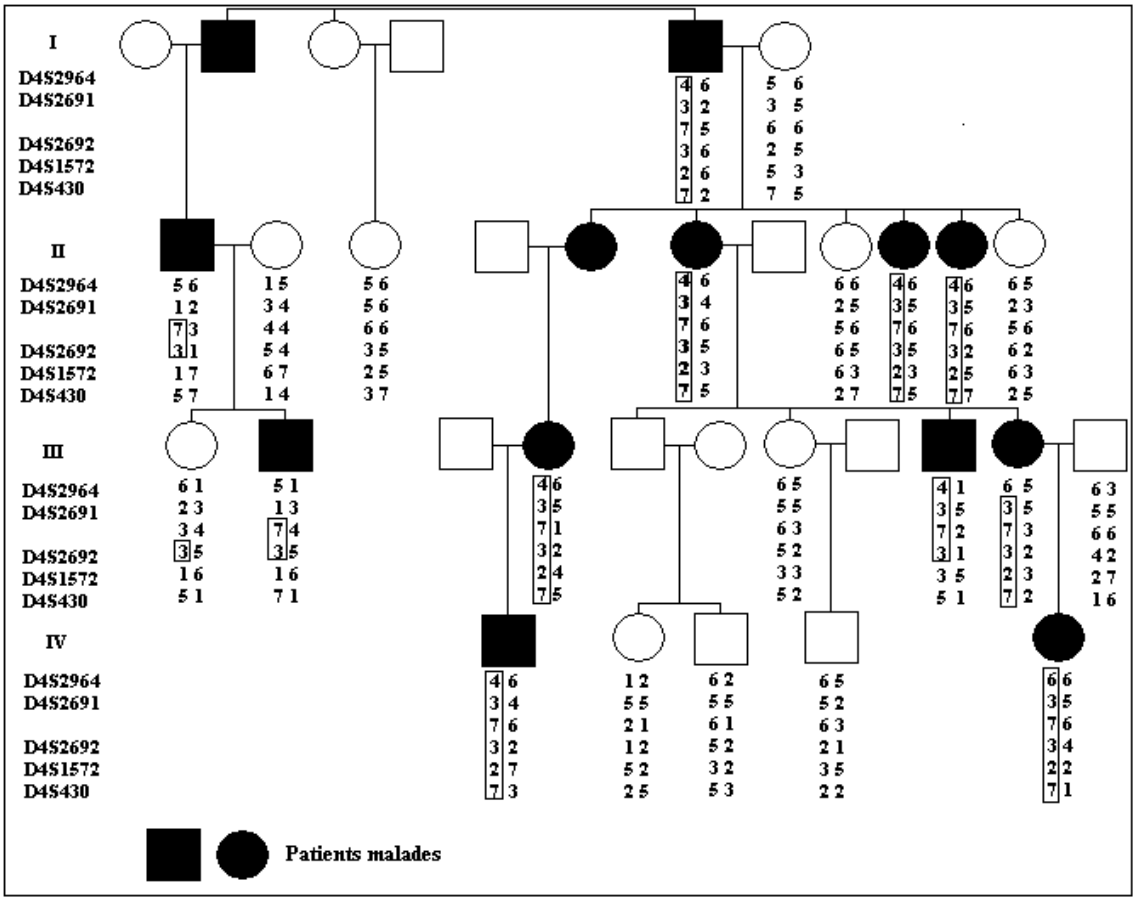
Pour les maladies plus communes dans lesquelles le mode de transmission est incertain, un grand nombre de familles avec au moins deux patients affectés est une bonne base.

Mais, le recrutement de familles de taille convenable est souvent difficile car les ambiguïtés de diagnostic sont répandues.
De plus, certaines mutations ont une faible pénétrance à cause de l'influence de gènes modifiants ou de facteurs environnementaux. (124)

3.1.2.2.4 L'analyse génétique :

L'analyse génétique commence par l'études des marqueurs à l'intérieur de la famille.
La carte de liaison suit le mouvement de chaque marqueur à travers chaque génération, à la fois chez les patients affectés et sains de la famille.

Si un allèle particulier d'un marqueur tend à « voyager » avec le statut de malade, on dit que le marqueur co-ségrègue avec la maladie.
Cela signifie que le marqueur et le gène de la maladie sont physiquement proche. (124)



Exemple de carte de liaison où l'allèle 3 du marqueur D4S2692 co-ségrégue avec la dentinogenèse imparfaite. Le gène responsable de la maladie est donc proche du marqueur D4S2692. *D'après Mac Dougall, 1999.*

Une fois que le généticien a identifié un tel marqueur, il crée une carte de la région l'entourant.

Une carte physique identifie essentiellement la séquence d'ADN autour du marqueur, facilitant ainsi l'identification de gènes candidats.

Généralement, une douzaine de gènes est localisée dans la région définie par l'étude de liaison. Les gènes dont la fonction pourrait être impliquée dans une anomalie donnée sont sélectionnés.

Ces gènes candidats sont ensuite criblés afin de découvrir des mutations qui pourraient les lier à la maladie.

Si l'on revient à l'analogie avec la faute d'orthographe, cribler les gènes candidats revient tout d'abord à parcourir toutes les sections (gènes) d'un chapitre (locus) en recherchant celles qui pourraient être sujet à l'anomalie ; et ensuite à lire

chacune de ces sections sélectionnées pour identifier la faute d'orthographe (base(s)) dans l'un des paragraphes (exons).

Ensuite**, l'étude s'étend à tous les membres de la famille** pour déterminer si la mutation est uniquement présente chez les membres affectés par la maladie.

Si cela est le cas, le généticien a identifié le gène en rapport avec la maladie.
Dans le cas contraire, cela ne veut pas forcément dire que ce gène n'est pas responsable mais plutôt que d'autres facteurs interviennent dans l'étiologie de l'affection(facteurs génétique et environnementaux). (124)

3.1.2.2.5 Les avancées dans l'identification de gènes associés à des maladies :

L'identification de gènes à l'intérieur de la carte physique du génome a été accélérée grâce à l'abondance de données obtenues par les projets de séquençage d'**organismes modèles tels que la souris.**
Tous ces projets offrent des systèmes plus simples permettant d'étudier la fonction des gènes et l'application de techniques interdites chez l'Homme.

De plus, **les scientifiques peuvent maintenant accéder à la séquence d'ADN** ainsi qu'à la carte du génome humain complet avec la localisation de tous les marqueurs.
Le scientifique peut donc **directement identifier les gènes connus à l'intérieur d'une région associée à la maladie**, ce qui est un gain de temps considérable.

De nouveaux marqueurs (SNP) ont été trouvés avec une plus grande fréquence.
Cela permet d'identifier des régions plus petites dans le génome à l'intérieur desquelles la recherche du gène de la maladie peut être concentrée. (124)

3.1.2.2.6 Les obstacles et limites à l'identification de gènes :

- Malheureusement, certaines maladies telles que **beaucoup d'anomalies cranio-faciales** (fentes labio palatines isolées, désordre temporo-mandibulaire) sont déterminées par des **changements dans plus d'un gène** et sont référencées en tant qu'**affections complexes polygéniques**. Même si elles sont familiales, elles ne

suivent pas les mêmes modèles d'hérédité autosomique dominante, récessive ou lié à l'X observés dans d'autre maladies.

Parfois, des altérations de ces gènes surviennent en combinaison avec des facteurs environnementaux provoquant la maladie.
Ce type d'hérédité **multifactoriel** se rencontre par exemple dans les agénésies dentaires. (cf. « Etiologies » des agénésies dentaires, p133)

L'association de telles maladies avec de multiples loci engendre une complexité supplémentaire à identifier des mutations en rapport avec la maladie en question.
Dans le cas des maladies polygéniques et multifactorielles, le nombre de familles requis doit être important.

- D'autre part, l'identification d'un gène à l'origine d'une maladie peut être lourde en ce qui concerne **l'investissement en temps et en argent**.

- Enfin, une autre limite à la recherche reste **le recrutement de populations tests suffisamment grandes** pour identifier les gènes responsables d'affections. (124)

Le chirurgien dentiste qui voit des patients avec des anomalies dentaires joue un rôle important dans ce processus de découverte de gènes au moyen de leurs descriptions et du recrutement de sujets pour la recherche.

3.2 LES ACTIVITÉS DU DOMAINE DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE :

Il s'agit, en particulier, de **l'étude des modèles de souris génétiquement modifiés reproduisant des maladies génétiques humaines.**

Toute activité de recherche dans ce domaine de maladies rares ne se conçoit qu'en réseau d'où :

- **une participation à l'animation et au développement des projets de recherche en réseaux nationaux et internationaux** (GIS Institut des maladies rares, Réseau français en odontogénétique, INSERM Réseau national d'étude

des anomalies dentaires et oro-faciales (coordonnés par le Pr A. BERDAL) ; Action européenne concertée COST B23 Orofacial development and regeneration (Pr H. MAGLOIRE),

- une participation aux sociétés scientifiques,
- et une contribution à l'édition dans le domaine des maladies rares (Orphanet, Pr S. AYME). (14)

3.3 CONCLUSION :

Le séquençage du génome humain a eu un impact massif sur l'identification des causes des anomalies héritées.

L'âge moderne de la communication a permis aux chercheurs d'utiliser le monde entier pour leurs investigations.

Cela apporte une opportunité pour comparer les causes d'anomalies héritées dans différentes populations. (124)

Le chirurgien dentiste peut faciliter l'identification et le recrutement de familles avec des anomalies dentaires qu'il pourra référer à un généticien.

Ainsi, cette collaboration avec des généticiens leur permettront d'identifier les causes génétiques sous-jacentes à l'anomalie et d'accroître nos connaissances sur le développement dentaire humain.

4 LES ANOMALIES DENTAIRES :

Nous entendons par anomalies dentaires **les anomalies liées au développement des dents.**

Les anomalies dentaires sont nombreuses et peuvent être classées en différents groupes tels que les anomalies de nombre, les anomalies de la morphologie (microdontie et macrodontie, fusion, concrescence), les anomalies de la structure dentaire (anomalies de l'émail et de la dentine), les anomalies de l'éruption des dents.

Les étiologies de ces anomalies sont multiples. Certaines sont acquises et d'autres ont une origine génétique.
D'autre part, on les retrouve de façon isolée ou dans le cadre de syndromes malformatifs.

Sur plus de 5000 syndromes génétiques connus, 700 ont une composante dento-oro-craniofaciale et plus de 250 présentent dans leur tableau clinique une fente palatine.
Un syndrome est un ensemble de symptômes caractéristiques d'une pathologie.
Les gènes responsables ont été découverts dans plus de 60 de ces maladies présentant des phénotypes craniofaciaux et bucco-dentaires qui sont aujourd'hui répertoriés dans trois sites Internet : Orphanet, Phenodent et OMIM.
Ils font donc partis des données acquises de la science. (141)

Nous aborderons dans ce chapitre les anomalies dentaires les plus communes et/ou celles dont les connaissances étiologiques ont été accrues ces dernières années.
Nous avons limité notre travail aux anomalies de nombre et de la structure dentaire, syndromiques ou non, et nous n'aborderons donc pas les anomalies de la racine et d'éruption.
Depuis la dernière décennie, une véritable révolution s'est opérée dans différentes disciplines de la recherche et de nouvelles données sont sans cesse apportées, notamment depuis le séquençage du génome humain.
Cependant, la base génétique de ces anomalies reste, pour la majorité, encore inconnue.

4.1 ANOMALIES DENTAIRES DE NOMBRE :

4.1.1 LES AGENESIES DENTAIRES :

4.1.1.1 Généralités :

Peu d'affections dentaires ont autant été étudiées que les agénésies dentaires.

Pour les généticiens, elles représentent une des anomalies humaines les plus répandues. De même, les orthodontistes, occlusodontistes et archéologues s'y intéressent.

L'agénésie dentaire est définie comme une anomalie fréquente de la denture humaine caractérisée par **l'absence congénitale d'une ou de plusieurs de dents**. (45, 140)

4.1.1.1.1 Définitions:

Plusieurs termes, dans la littérature, ont été utilisés pour décrire ces anomalies de nombre.

- ✓ **Quand plus de six dents, excepté les troisièmes molaires, sont congénitalement manquantes, l'affection est nommée ***oligodontie*** (ou hypodontie sévère).

- ✓ **L'*anodontie* est une expression extrême de l'oligodontie** ; c'est l'absence complète des dents.

L'hypodontie est un terme générique qui désigne l'absence congénitale d'une ou plusieurs dents. Elle indique une entité complexe impliquant des aberrations en nombre, taille et forme des dents restantes.

L'affection peut se présenter sous une forme **familiale** ou sous une forme **sporadique.** (16, 33, 45, 148, 166)

4.1.1.1.2 Epidémiologie clinique :

L'agénésie d'une ou de plusieurs dents est **l'anomalie la plus fréquente** du développement dentaire chez l'Homme. Elle affecte **plus de 20% de la population mondiale avec une majorité de dents de sagesse impliquées**.

La forme isolée sporadique est la plus commune des hypodonties chez l'Homme.

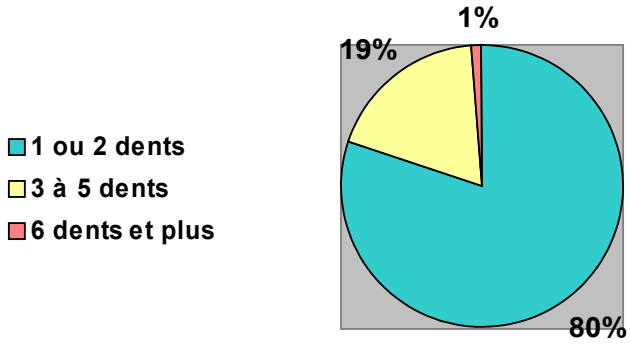


Diagramme illustrant la répartition du nombre d'agénésies dentaires dans la population Caucasienne.
(33, 92)

Il est à noter que l'agénésie complète des dents ou anodontie est observée dans la dysplasie ectodermique hypohydrotique (cf. « Les dysplasies ectodermiques hypohydrotiques », p187).

Les cliniciens sont d'accord sur le fait que les agénésies dentaires, en dehors de la race ou de l'origine, deviennent plus nombreuses dans les sociétés récentes.
Nous ne savons pas si cette observation est une déviation due à une amélioration des méthodes de détection, à la prise de conscience des patients ou s'il s'agit d'une réelle tendance vers une prévalence augmentée d'anomalies dentaires. (26, 43, 85, 126, 148, 153, 166)

4.1.1.1.2.1 Dentures temporaire et permanente :

Denture	Prévalence	Population	Auteurs
Permanente	1,6 à 9,6%	Caucasienne	45, 87, 166
Temporaire	0,5 à 2,4%	Caucasienne	45, 87, 166

Diagramme illustrant la prévalence d'agénésies dentaires, en excluant les dents de sagesse, en fonction du type de denture dans la population caucasienne.

L'absence de dents temporaires prédispose à l'absence des dents définitives. (87)

4.1.1.1.2.2 Groupe dentaire :

Les variations de prévalence sont attribuées aux différentes techniques d'échantillonnage, aux critères de diagnostic et à la dérivation raciale d'une population étudiée. (2)

Pour les populations d'origine européenne, les dents les plus fréquemment absentes, après les dents de sagesse, sont les incisives latérales et les secondes prémolaires. (131)

Groupe dentaire	Prévalence	Population	Auteurs
Dents de sagesse	20%	Europe	166
1 ou qq incisive(s) latérales et/ou 2nde(s) prémolaire(s)	6 à 8%	Enfants européens	115, 131

Diagramme illustrant la prévalence d'agénésies dentaires en fonction du groupe dentaire dans la population européenne.

- L'hypodontie incisive-prémolaire est la forme la plus répandue d'hypodontie héritée.
Une équipe de chercheur finlandais étudie ses bases génétiques depuis une dizaine d'années. (80)

Une étude réalisée par Arte et coll., en 2001, et effectuée sur 214 patients de 11 familles différentes présentant une hypodontie incisive-prémolaire (agénésie de 1 à 6 dents permanentes, incisive(s) ou prémolaire(s)) rapportait une **transmission autosomique dominante** et une pénétrance de 97% pour cette hypodontie.
La moyenne des dents absentes par personne était de 2,3.
Selon ces auteurs, les dents les plus fréquemment absentes sont les secondes prémolaires mandibulaires (47%), les secondes prémolaires maxillaires (30%), les incisives latérales maxillaires (17%) et les incisives centrales mandibulaires (4,2%).

La **forme effilée ou conique** des incisives latérales est considérée comme une variation de l'expression de l'anomalie. (5)

- En ce qui concerne **les dents de sagesse**, il a été suggéré que lorsqu'une troisième molaire était absente, l'agénésie des dents restantes était treize fois plus probable. (166)

- Les agénésies impliquant **les premières ou deuxième molaires** sont rares. (153)

4.1.1.1.2.3 Autres anomalies dentaires associées :

- L'agénésie de la troisième molaire semble prédisposer à une **taille réduite** et à un retard de développement des dents restantes.

De plus, Vastardis, en 2000, rapporte les travaux de Keene ayant remarqué une **réduction du tubercule de Carabelli** avec l'agénésie de troisième molaire.

- Une relation entre dents absentes et **morphologie anormale** des dents restantes a été observée pour d'autres types d'agénésie.

Par exemple, **l'agénésie d'une incisive latérale est souvent accompagnée d'une incisive controlatérale de forme effilée**.

D'autres anomalies associées ont été rapportées telles des hypoplasies de l'émail, des problèmes d'éruption, des hypocalcifications, une dentinogenèse imparfaite, un

taurodontisme, des rotations des canines et des transpositions canine-première prémolaire maxillaire ou incisive latérale-canine. (26, 166)

4.1.1.1.2.4 Variations en fonction du sexe :

Des études ont attribué une plus haute incidence d'agénésie dentaire chez la femme avec un ratio femme/homme de 3:2. (166)

4.1.1.1.2.5 Variations en fonction de la population étudiée :

- Les données rapportées en ce qui concerne les prévalences d'agénésies dentaires et les dents préférentiellement touchées, excluant les dents de sagesse, dépendent aussi de la population étudiée. (166)

Pays/groupe ethnique	**Prévalence**	**Auteurs**
Arabie Saoudite	2,6%*	87
Irlande	11,3%*	87
Japon	9,2%	45, 131
Afro-américain	7,7%	166

* : données à partir d'études radiographiques rétrospectives.

Diagramme illustrant la prévalence des agénésies dentaires, en excluant les dents de sagesse, en fonction de la population étudiée

Population/Pays/groupe ethnique	**Dent la plus fréquemment manquante**	**Auteurs**
Europe de l'Ouest (Suède, Angleterre, Suisse, Autriche)	Seconde prémolaire inférieure	130
Etats-Unis d'Amérique	Incisive latérale supérieure	130
Afro-américain	Seconde prémolaire inférieure	166
Japon	Incisive latérale inférieure	166

Diagramme illustrant la dent la plus fréquemment manquante congénitallement, en fonction de la population ou du groupe ethnique étudié.

Enfin, l'hypodontie serait plus fréquente chez les Orientaux que chez les Européens. (130)

- L'agénésie des dents de sagesse est, de loin, la forme la plus commune de variation en nombre de dents chez l'Homme.

Rozkovcova, en 1999, rapportait une étude réalisée sur de grands échantillons de populations d'origine différente. La prévalence concernant l'agénésie des dents de sagesse allait de 0,2% chez les Bantus en Angola à presque 100% chez les Indiens mexicains. Ces différences restent à l'heure actuelle inexpliquées.

Ces études suggèrent qu'il existe une **variation origine-dépendante** qui doit être considérée dans l'agénésie dentaire. (166, 125)

4.1.1.1.2.6 Hypodontie particulière :

Une affection nommée **« l'hypodontie récessive d'incisives »** est observée en **Finlande**.

- Plusieurs incisives mandibulaires et incisives latérales supérieures permanentes sont congénitalement absentes ainsi que d'autres dents telles que les secondes prémolaires.
Chez la moitié des patients, les dents temporaires correspondantes sont soient absentes soient de forme effilée ou conique.
D'autres anomalies dentaires associées ont été notées telles qu'un taurodontisme et une éruption retardée.
Une **maladie atopique (asthme, eczéma) a été diagnostiquée dans 2/3 des cas.**

L'occurrence de cette maladie à l'intérieur des familles suit un mode de transmission **autosomique récessif**.

Aucun locus ou gène de la maladie n'a encore été identifié.

- Pirinen et coll. (2001) pensent qu'il s'agit de la même affection rapportée autrefois par d'autres auteurs, dans d'autres pays.
En effet, des patients issus d'unions consanguines avec un phénotype similaire avait déjà été observés.
La haute prévalence de ce type d'hypodontie, en Finlande, pourrait être expliquée par l'isolation de la population dans ce pays.
Plusieurs maladies génétiques rares, la plupart récessives, ont été découvertes dans la population finlandaise.
Elles appartiennent à « l'héritage des maladies finlandaises » qui regroupe plus de 40 maladies rares.

L'hypodontie incisive récessive serait une maladie appartenant à ce groupe même si elle a précédemment été rapportée dans d'autres populations. (80, 131)

4.1.1.1.3 Etiologies :

L'hypodontie peut être d'origine environnementale (acquise), génétique (héréditaire) ou multifactorielle.

- Les hypodonties **acquises** se rencontrent dans le cas de maladies somatiques telles que la syphilis, la scarlatine, le rachitisme, des troubles nutritionnels pendant la grossesse ou l'enfance ou une dysfonction hormonale qui peuvent affecter le développement des dents et d'autres organes.
D'autres facteurs environnementaux comme des traumatismes de la région dentaire, une chimiothérapie ou une radiothérapie, la prise de thalidomide pendant la grossesse peuvent provoquer des agénésies dentaires. (111, 166)

- Les études moléculaires ont montré que le développement dentaire est sous contrôle génétique stricte.

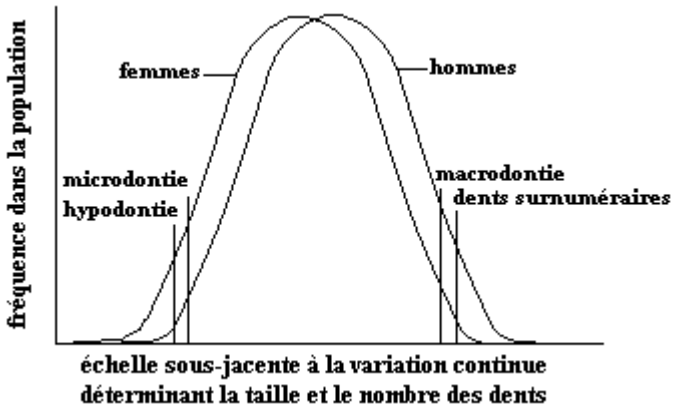
Une évidence supportant un composant génétique pour les agénésies dentaires et leurs formes est bien établie. (125, 131)

Mais, même si on a pu montrer récemment la responsabilité de mutations simples d'un seul gène dans certains syndromes ou certaines maladies telles que la mucoviscidose, ces découvertes peuvent amener à surestimer et à simplifier le rôle des gènes dans notre vie quotidienne.
La plupart des caractéristiques humaines complexes de l'être humain et de ses maladies sont établies par un grand nombre de gènes, chacun menant à une prédisposition accrue pour une certaine affection. L'hypodontie en est une.

L'hypodontie est plutôt considérée comme une affection multifactorielle avec des influences génétiques et environnementales où **la proportion des patients apparentés affectés est plus importante** que dans la population générale mais moins que la fréquence attendue pour une marque d'hérédité génétique seule.
Puisque les parents des individus affectés ont plus de probabilité de présenter des agénésies dentaires, certains auteurs suggèrent qu'il existe une **prédisposition génétique** aux agénésies dentaires. (16, 87, 163)

De plus, dans les familles touchées par cette affection, on observe des défauts généralisés (dents de taille plus petite) et des défauts localisés (agénésies).
Cette observation est compatible avec un **modèle multifactoriel** basé sur une distribution continue de la taille dentaire avec des seuils déterminant l'hypodontie à une extrémité et les dents surnuméraires à l'autres extrémité.

Ce modèle fournit une relation entre les altérations de la taille et du nombre des dents chez ces patients.



Modèle multifactoriel proposant une étiologie pour les anomalies dentaires de taille et de nombre. *D'après Brook et coll., 2002.*

La variation dans la proportion des patients affectés entre les familles et la variation du degré de sévérité dans une même famille supportent également l'hypothèse du modèle multifactoriel. (15)

D'autre part, on peut parler d'**un mode d'hérédité polygénique** dans lequel des gènes modifiants et des facteurs environnementaux interfèrent avec l'expression phénotypique d'un gène de l'hypodontie ou dans lequel plusieurs gènes sont mutés. (87)

A ce jour, **des modèles polygéniques et multifactoriels ont été proposés avec une expression de l'hypodontie influencée par des gènes modifiants et des facteurs environnementaux pour expliquer l'étiologie de cette affection.** (2)

- Enfin, **en ce qui concerne les oligodonties, le facteur génétique est le principal facteur étiologique**.
Elles sont le plus fréquemment transmises sous un **mode autosomique dominant** avec une **importante variabilité intra- et inter-familiale** concernant la localisation, la symétrie et le nombre de dents impliquées.
Les dents restantes peuvent également varier en forme, taille et degré de développement. (16, 68, 167)
Cette variabilité fait suggérer que, là aussi, des gènes modifiants interfèrent avec l'expression phénotypique du gène de l'oligodontie.

La majorité des défauts de gènes que nous décrirons sont responsables d'oligodonties.

4.1.1.1.4 Dents de fin de série et mécanisme conduisant aux agénésies dentaires :

Les études radiographiques ont montré qu'**une formation tardive de germes dentaires est un des facteurs associés à l'absence congénitale des autres dents**.

De plus, les dents les plus souvent absentes sont les dents de fin de séries (incisives latérales, secondes prémolaires) qui se développent sur une période de temps plus longue. (163)

En d'autres termes, de petits retards dans le développement de dents dans une région peuvent avoir des répercussions sur le processus de formation dentaire dans les autres régions pour lesquelles les dents formées plus tard seront plus sensibles à l'hypodontie.

4.1.1.1.5 Variations phénotypiques chez les jumeaux monozygotes et rôle des facteurs épigénétiques :

- Certaines études ont comparé l'expression d'agénésies dentaires chez les jumeaux monozygotes.

La forte prévalence **d'expression discordante** pour les jumeaux monozygotes fut une surprenante découverte (même si elle est moins marquée que pour les jumeaux dizygotes).

En effet, les résultats montrent de vraies différences d'expression, en particulier, concernant les incisives latérales maxillaires et les secondes prémolaires mandibulaires, chez des jumeaux monozygotes ayant pourtant le **même héritage génétique**.
Par exemple, l'un des jumeaux peut présenter deux incisives latérales manquantes alors que l'autre jumeau peut avoir une incisive latérale manquante et l'autre de forme effilée.

Des variations sont également observables pour les oligodonties. (16, 87, 163)

Quelles sont les explications possibles à ces variations ?

- Les influences environnementales par exemple la nutrition et l'implantation placentaire différentielle ainsi que des infections pourraient expliquer cela.

- D'autre part, **des effets génétiques post-zygotiques**, c'est à dire après division des jumeaux, peuvent également avoir lieu.

On ne peut parler ici de gènes modifiants puisque leur influence est la même chez les jumeaux monozygotes pour lesquels l'héritage génétique est identique.

Il est donc possible qu'un ou plusieurs de ces facteurs environnementaux et/ou génétiques contribuent aux discordances observées chez les jumeaux monozygotes mais il existe aussi d'autres possibilités. (163)

En plus des facteurs génétiques et environnementaux, des **processus épigénétiques** pourraient contribuer à ces différences.

Epigénétique est un terme qui désigne, au sens large, les altérations de l'expression d'un gène sans changement de la séquence nucléotidique (méthylation, acétylation de l'ADN).

Ces processus épigénétiques **existent à l'état normal** et sont une source de différences phénotypiques.

La compréhension de ces facteurs est loin d'être totale. (163)

Le mécanisme épigénétique peut avoir lieu au niveau du génome.

D'autres influences épigéniques opèrent au niveau des tissus et donc des cellules et résultent en des **processus autonomes** avec des propriétés d'auto-organisation (processus comparables à ceux décrits pour le modelage cuspidien, cf. « Le modèle morphodynamique de Salazard-Ciudad et Jernvall », p92)

Comme nous l'avons vu précédemment, les études radiographiques ont montré qu'une formation tardive de germes dentaires est un des facteurs associés à l'absence congénitale de dents.

Donc, un développement dentaire ralenti affecterait les signaux épigénétiques locaux qui eux-mêmes agissent sur les interactions et les positions des cellules entre elles pendant l'odontogenèse.
La variation observée (en nombre, localisation et forme) en terme d'agénésies dentaires signifie que les signaux épigénétiques locaux sont sensibles aux variations temporelles. (163)

En conclusion**, les jumeaux monozygotes dont l'héritage génétique les prédispose à une hypodontie présente des différences d'expression concernant le nombre et le type de dents absentes**.
Des variations mineures dans les évènements épigénétiques locaux (variations temporelles et spatiales) contribueraient aux discordances dentaires observées chez ces jumeaux monozygotes.
Tout n'est donc pas déterminé par la génétique.

- Une autre observation faite chez les jumeaux monozygotes par Townsend et coll. fut **l'effet « d'image en miroir ».**

Par exemple, l'un des jumeaux peut présenter une agénésie de la seconde prémolaire gauche tandis que la seconde prémolaire droite sera absente chez l'autre jumeau.

A l'heure actuelle, nous ne savons pas si cela est dû au hasard par les influences épigénétiques locales ; ou si cela reflète plutôt une altération de la détermination de la symétrie du corps associée au processus gémellaire.
Car, il a déjà été suggéré que « l'image en miroir » serait associé à une tendance pour le zygote à se diviser plus tard pendant l'embryogenèse, durant la phase où, normalement, le corps détermine sa symétrie. (163)

4.1.1.1.4 Hypodontie syndromique et non-syndromique :

- **L'oligodontie** est habituellement retrouvée dans des **désordres héréditaires** et des **syndromes** tels que les dysplasies ectodermiques et le chérubinisme.

Mais **des formes d'oligodonties non-syndromiques** existent aussi de façon plus rare.

L'agénésie dentaire est en fait associée à au moins 45 syndromes.
Beaucoup de **syndromes** présentent une **hypodontie** comme l'une de leurs caractéristiques tels que :
- les syndromes avec plusieurs atteintes ectodermiques (la dysplasie ectodermique hypohydrotique, le syndrome de Reiger, le syndrome de Witkope, l'incontinentia pigmenti),
- les syndromes ayant comme trait majeur et unique caractéristique ectodermique une ou des dent(s) manquante(s) tels que le SMMCI (pour *solitary median maxillary central incisor*) qui est associé à des défauts de la croissance et du développement. (42, 95, 148, 168)

Nous ne décrirons dans ce chapitre que certains d'entre eux dont on connaît, en partie, l'origine génétique.

- L'hypodontie est également souvent retrouvée chez les patients non-syndromiques ayant une **fente** palatine seule ou une fente labiale avec ou sans fente palatine.

Là aussi, des variations de la forme et de la position des dents sont observables.
Plus le degré de sévérité de la fente est important, plus la prévalence d'hypodontie est élevée.
Enfin, Slayton et al., en 2001, décrivaient une incidence significativement plus grande d'hypodontie **en dehors de la région de la fente** chez les sujets porteurs d'une fente labio-palatine que chez les sujets porteurs d'une fente labiale seule ou palatine seule. (104, 131, 150)

- Cependant, dans la plupart des cas, l'**hypodontie** se retrouve de façon **isolée** chez des individus sans aucun autre signe détectable de maladies héréditaires.

Dans ces **cas « non-syndromiques », en général, une seule ou quelques dents sont absentes**.
C'est pourquoi, il est souvent considéré que ce type d'agénésie dentaire est une variante normale de l'être humain. (148, 166)

4.1.1.1.5 Evolution dentaire :

L'anthropologie dentaire est une aire active de recherche permettant des investigations sur l'aspect évolutif du développement dentaire.
Les variations du nombre, de la taille et de la morphologie des dents entre et à l'intérieur des populations ont fournis un éclairage sur les bases génétiques de l'odontogenèse.
La réduction du nombre de dents est concomitante avec la réduction de la taille des mâchoires dans l'évolution humaine et serait une tendance évolutive continue.
Il a même été suggéré qu'une incisive, une canine, une prémolaire et deux molaires par quadrant serait le profil dentaire probable de l'Homme du futur.
Les agénésies dentaires chez l'Homme pourraient alors être interprétées comme une marque de l'Evolution.

Les études de liaison génétique à l'intérieur des familles et les études de biologie moléculaire ont permis, pendant la dernière décennie, l'identification de mutations responsables de certains modèles d'agénésies dentaires syndromiques et non-syndromiques. (80, 148, 166)

4.1.1.2 Gènes et loci impliqués :

Chez l'Homme, le nombre de gènes identifiés ayant un rôle dans le développement dentaire excède 100 et tous sont des candidats potentiels pour les agénésies dentaires.
Beaucoup de protéines peuvent avoir différentes fonctions pendant les différentes étapes de l'organogénèse, pendant le développement des différents groupes de dents ou pendant le développement des dentures temporaire et permanente. (80, 168)

Depuis ces dernières années, notre connaissance sur les gènes impliqués dans l'agénésie dentaire a augmenté.
Chez l'Homme, des mutations de gènes associées aux agénésies dentaires ont été identifiées. (45, 115)

A ce jour, **des formes familiales et sporadiques d'hypodontie et d'oligodontie non syndromique ont été associées à des mutations ou des polymorphismes de gènes tels que MSX1, PAX9, AXIN2 et TGFα.** (108)
Des mutations du gène MSX1 seraient également responsables, chez l'Homme, d'agénésies dentaires associées à des fentes labio-palatines.

Dans le cadre des **syndromes**, des mutations concernant notamment les dysplasies ectodermiques ont été découvertes. Les gènes mutés sont ceux qui codent pour les facteurs de transcription Msx1, Pitx2, les protéines signal EDA et le récepteur EDAR. (80, 85, 115)

4.1.1.2.1 Les gènes maîtres de régulation :

4.1.1.2.1.1 Rappels :

4.1.1.2.1.1.1 Code homéobox odontogénique :

Beaucoup d'études ont utilisé les **souris** comme modèle.
Les expériences effectuées sur ces animaux suggèrent que **des facteurs génétiques spécifiques sont impliqués dans des groupes de dents spécifiques** pendant

l'odontogenèse. C'est le principe du code homéobox odontogénique proposé par Sharpe et al., en 1995. (111, 168) (cf. « Le code homeobox odontogénique », p64)

4.1.1.2.1.1.2 Expression et rôles de Msx1 et Pax9 :

Comme nous l'avons vu dans la deuxième partie, **chez la souris**, l'expression précoce du gène au domaine apparié **Pax9,** dans le mésenchyme, marque spécifiquement les sites du développement dentaire avant tout signe morphologique d'odontogenèse.
L'expression de Pax9 n'est pas seulement précoce mais elle se manifeste aussi à un haut degré dans la région molaire comparée à la région incisive.

A ce stade, Pax9 mais aussi **Msx1** sont exprimés.
Cette expression de Pax9 et Msx1, induite par les interactions antagonistes de FGF8 et BMP4, est essentielle pour l'établissement du potentiel odontogénique du mésenchyme puis est maintenue dans ce tissu mésenchymateux de la dent en développement.

A leur tour, au stade du bourgeon, Msx1 et Pax9, co-exprimés dans le mésenchyme sont requis pour l'expression de BMP4 essentielle pour la transition bourgeon-cupule et l'établissement du nœud d'émail primaire. (cf. « Les interactions entre Pax9 et Msx1 », p76)

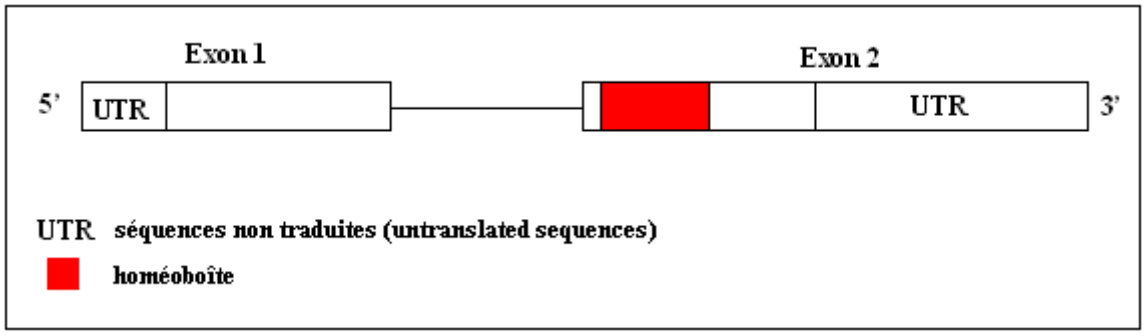
Cependant, **chez l'Homme**, les mécanismes moléculaires sous-jacents la formation du nœud d'émail sont mal connus. Mais on peut prétendre que les processus de transition des stades bourgeon à cupule requièrent des protéines issues de la transcription de gènes homologues à ceux de la souris. (102, 110, 111, 125)

4.1.1.2.1.2 MSX1 :

4.1.1.2.1.2.1 Description du gène et du facteur de transcription :

- Le gène MSX1 est localisé sur le chromosome 4p16.1.

Comme tout gène à homeobox, il possède une séquence homéoboîte de 180 nucléotides. (32, 148)



Représentation schématique du gène MSX1. *D'après Gerits et al., 2006.*

Parmi les fonctions et les rôles importants de Msx1 chez la souris, nous retiendrons sa capacité de **liaison à l'ADN** pour exercer son rôle de represseur transcriptionnel ainsi que sa capacité d'**interaction avec d'autres homéoprotéines** telles que les protéines Dlx, par l'intermédiaire de l'**homéodomaine**. (voir la description du facteur de transcription Msx1 et de son homéodomaine dans « Les gènes à homeobox divergents », p42)

4.1.1.2.1.2.2 Souris KO pour MSX1 :

La participation directe du gène MSX1 dans le développement dentaire est une évidence puisque, **chez la souris** transgénique ayant perdu ce gène, toutes les dents sont absentes.

La souris **homozygote (-/-)** pour une délétion de Msx1 présente des anomalies crânio-faciales dont des **fentes du palais secondaire**, une déficience du développement de l'os alvéolaire, une **absence de développement incisif** et un **arrêt du développement molaire au stade bourgeon** ainsi qu'une **anomalie du développement des ongles**. (111, 148)

En effet, le patron dentaire incisif nécessite Msx1, tandis qu'au stade du nœud d'émail, Msx1 est nécessaire à l'expression de BMP4 pour la transition du stade de bourgeon à cupule et ce, pour toutes les dents (cf. « Le code homeobox odontogénique », p64 et «L'induction du nœud d'émail », p76).

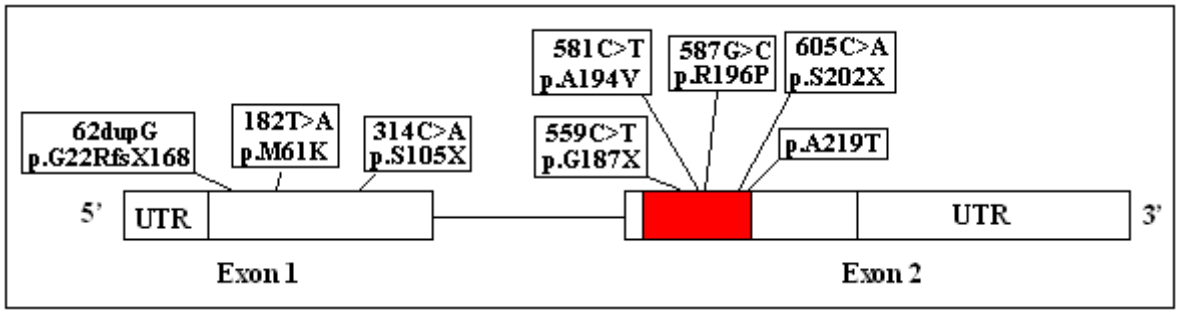
A l'état **hétérozygote (+/-)**, aucune anomalie dentaire n'est observée.

4.1.1.2.1.2.3 Mutations et délétions de MSX1 découvertes à ce jour :

A ce jour, **8 mutations** et des **délétions totales du gène MSX1** ont été découvertes chez des patients ayant une **oligodontie** (au moins huit dents absentes en moyenne par famille), tous **hétérozygotes** (excepté un cas familial récessif).

Six mutations sont en rapport avec des cas familiaux d'agénésies dentaires seules ou associées à d'autres symptômes dont :
- une mutation correspondant à des agénésies dentaires associées à une dysplasie des ongles ; il s'agit du syndrome de Witkope,
- une autre mutation associée à des fentes labio-palatines.

Des délétions du gène MSX1 ont été rapportées chez des patients avec le syndrome de Wolf-Hirschhorn dans lequel on retrouve des agénésies dentaires. (43, 125)



Représentation schématique des mutations du gène MSX1 découvertes à ce jour.
D'après Gerits et al., 2006.

4.1.1.2.1.2.3.1 Mutations de MSX1 associées à des oligodonties non-syndromiques :

4.1.1.2.1.2.3.1.1 La mutation rapportée par Vastardis et coll. (G587C), en 1996 : *(167)*

Cette mutation de substitution G→C se situe dans l'homéoboîte du gène MSX1, au niveau de l'exon 2.

On obtient alors, au niveau protéique une substitution d'une Arginine pour une proline (**Arg196Pro *ou R196P***) à l'origine d'une oligodontie **autosomique dominante**.

La protéine mutée présente une structure altérée et une thermostabilité réduite mais ne perturbe pas les protéines normales de l'autre allèle sain.

De plus, l'arginine 31, située dans la deuxième hélice de l'homéodomaine, est hautement conservée parmi les espèces.
Or, les résidus les plus conservés des 60 acides aminés de l'homéodomaine sont suspectés pour être ceux qui interagissent directement avec l'ADN.

L'analyse fonctionnelle montre que la capacité de liaison à l'ADN de la protéine mutée est sévèrement altérée ainsi que les interactions avec les autres facteurs de transcription.

Par conséquent, sa capacité de répression transcriptionnelle est également perturbée.

La quantité de potéines fonctionnelles est alors diminuée et le phénotype obtenu est donc le résultat d'haploinsuffisance.

Le phénotype d'agénésies dentaires touche principalement les troisièmes molaires et les secondes prémolaires. (92, 108, 111, 165, 167)

4.1.1.2.1.2.3.1.2 La mutation rapportée par Libdral et Reising (T182A), en 2002 : *(92)*

Lidral et Reising rapportent le cas d'une forme d'agénésie dentaire familiale non-syndromique **autosomique dominante**.

	18 48	17 47	16 46	15 45	14 44	13 43	12 42	11 41	21 31	22 32	23 33	24 34	25 35	26 36	27 37	27 38
III-3	*			*			*			*			*		*	*
III-5	* *			*	*		*			*		*	*			* *
IV-4	*			* *	*							*	* *			* *
IV-8	* *	*		* *	* *		* *			* *		* *	* *			* *
IV-9	* *			* *	* *							* *	* *			* *

Il s'agit ici d'une substitution T→A dans l'exon 1 du gène MSX1 (**T182A**) provoquant le changement d'un seul acide aminé.
La protéine mutée **Met61Lys ou M61K** implique une région hautement conservée d'une dizaine d'acides aminés qui interagit avec d'autres facteurs de transcription et qui est responsable d'une répression transcriptionnelle de gènes cibles.

La distribution des agénésies dentaires est similaire au précédent cas puisqu'elle concerne en priorité les secondes prémolaires et les troisièmes molaires.

* : dents absentes.

Diagramme représentant la denture de patients atteints d'agénésies dentaires dans une famille présentant la mutation T182A du gène Msx1. *D'après Lidral et Reising, 2002.*

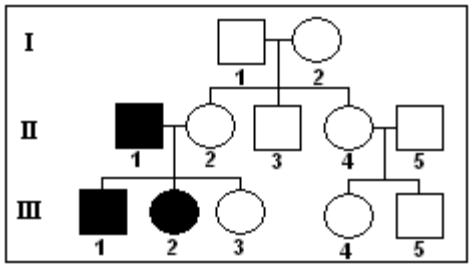
De plus, les dents présentes sont légèrement plus petites que la moyenne, les secondes molaires maxillaires n'ont pas de cuspides linguo-distales et les premières molaires mandibulaires n'ont que quatre cuspides par absence de leur cuspide vestibulo-distale.
Il y a donc une transformation des dents les plus postérieures. (92, 111)

4.1.1.2.1.2.3.1.3 La mutation rapportée par Kim et coll. (62dupG), en 2006 : *(76)*

Kim et coll. exposent le cas d'une oligodontie **autosomique dominante** engendrée par une mutation déplaçant le cadre de lecture **(62dupG),** dans l'exon 1 du gène MSX1.

La protéine **G22RfsX168** n'a plus que 167 acides aminés au lieu de 297 ; et seuls les 21 premiers sont identiques à la protéine normale.

Ainsi, le phénotype dominant d'agénésies dentaires est du à l'haploinsuffisance.
La denture de seulement deux patients de la famille présentant cette mutation est étudiée.
On note l'absence de plusieurs dents permanentes dont toutes les secondes prémolaires et toutes les incisives centrales mandibulaires. (76, 108)



Arbre généalogique d'une famille ayant la mutation 62dupG du gène MSX1. *D'après Kim et coll., 2006.*

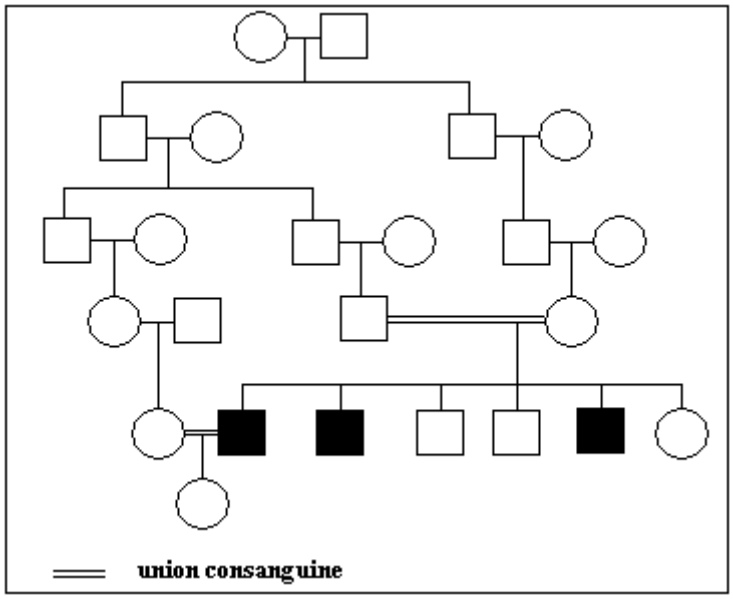
* : dents absentes ; ?: impossibilité de connaître la future présence des troisièmes molaires (patient trop jeune).

Diagramme représentant la denture des patients III-1 et III-2 ayant la mutation 62dupG du gène MSX1. *D'après Kim et coll., 2006a.*

4.1.1.2.1.2.3.1.4 La mutation rapportée par Chishti et coll., en 2006 : *(26)*

Une forme **autosomique récessive** d'oligodontie associée à des anomalies dentaires a été observée par Chishti et coll., dans deux familles consanguines d'une région reculée du Pakistan.

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
III-1	*			*									*			*
	*			*				*	*				*			*
III-2	?			*	*		*			*		*	*			?
	?	*		*				*	*				*		*	?



Arbre généalogique d'une des deux familles consanguines pakistanaises dont certains membres présentent une oligodontie autosomique récessive associée à d'autres anomalies dentaires. *D'après Chishti et coll., 2006.*

Une mutation missense récessive provoque la substitution d'une Alanine en Thréonine localisée dans l'hélice III de l'homéodomaine de Msx1 (**A219T**).

Or, l'hélice III de l'homéodomaine est importante pour la stabilité de la liaison à l'ADN et pour l'interaction avec Dlx.
Cette mutation résulterait donc en une structure anormale de la protéine avec une activité de liaison à l'ADN réduite ou annulée. Il est également possible que A219T empêche l'interaction de la protéine Msx1 avec la protéine Dlx.

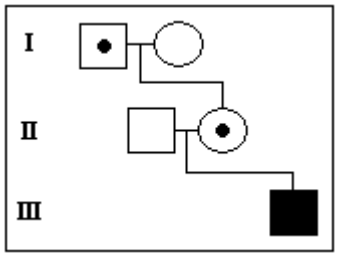
Dans tous les cas, ici aussi, le phénotype observé est dû à une perte de fonction et donc à l'haploinsuffisance.
C'est la première mutation récessive identifiée pour MSX1.

Chez ces sujets atteints, le nombre de dents manquantes est important (oligodontie) et les anomalies dentaires associées sont des anomalies de la forme des couronnes et des racines ainsi qu'une taille réduite des dents restantes. (26)

4.1.1.2.1.2.3.1.5 La mutation rapportée par Mostowska et coll. (C581T), en 2006 est-elle responsable d'oligodontie ? : *(108)*

Mostowska et coll. ont découvert une mutation localisée dans la séquence homeobox de MSX1 chez un patient porteur de 14 agénésies dentaires (III).

La particularité de cette mutation est le fait que deux patients de la même famille ont cette mutation à l'état hétérozygote sans avoir d'agénésies dentaires.



Arbre généalogique du patient atteint d'agénésies dentaires.
D'après Mostowska et coll., 2006.

La substitution **Ala194Val** est située au début de la seconde hélice de l'homéodomaine (à deux acides aminés de la mutation Arg196Pro décrite par Vastardis et coll.).
L'effet de la mutation sur la protéine serait similaire à celui de Arg196Pro et serait responsable de la perte de fonction de la protéine mutée.
L'haploinsuffisance en protéine Msx1 affecte le développement de toutes les dents mais préférentiellement les troisièmes molaires et secondes prémolaires.

18 48	17 47	16 46	15 45	14 44	13 43	12 42	11 41	21 31	22 32	23 33	24 34	25 35	26 36	27 37	28 38
* *	*		* *	*			*	*			* *	*		*	* *

* : dents absentes.

Diagramme représentant la dentition permanente de l'individu atteint III.
D'après Mostowska et coll., 2006.

Comment expliquer que la mère et le grand-père aient la mutation sans montrer aucun signe d'anomalies du développement dentaire ?

Plusieurs explications sont possibles :

- Premièrement, cela suggère que **l'oligodontie dans cette famille a une pénétrance incomplète**. Des résultats similaires ont été décrit pour les fentes labio-palatines dans la population Vietnamienne.

- Deuxièmement, **le phénomène de pénétrance incomplète implique que l'hypodontie et l'oligodontie peuvent être provoquées par des mutations de plusieurs gènes.**

Le phénotype de notre patient résulterait de mutations de deux gènes candidats ou plus, incluant Ala194Val.

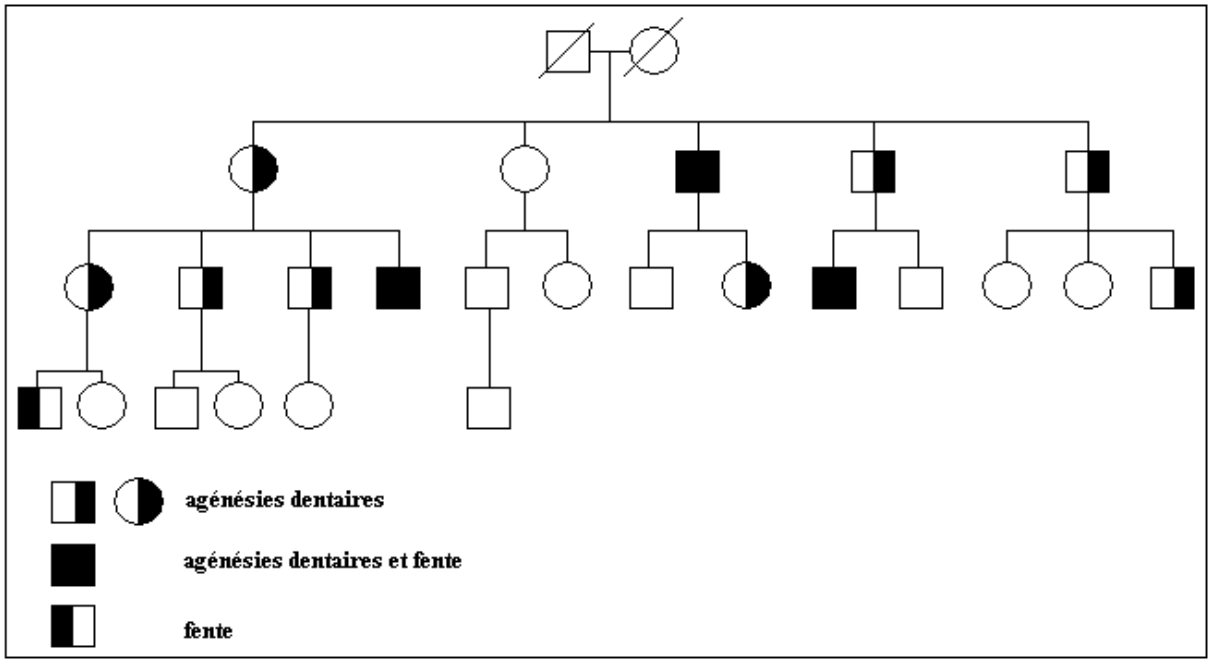
D'autre part, des mutations de MSX1 ont été associées non seulement avec la forme isolée mais aussi avec **la forme syndromique d'agénésies dentaires héritées**, incluant des combinaisons variées avec des fentes labio-palatines et le syndrome de Witkope. (108)

4.1.1.2.1.2.3.2 MSX1-fente labio-palatine et agénésies dentaires : *(165)*

La preuve d'une étiologie génétique pour les phénotypes simultanés d'hypodontie et de fentes orofaciales vient d'une variété de sources :

- La souris KO pour MSX1 développe des anomalies crânio-faciales dont des fentes du palais secondaire.

- En 2000, **van den Boogaard et coll.** rapportent le cas d'une famille allemande avec des agénésies dentaires et des combinaisons variées de **fentes palatines seules ou de fentes labio-palatines**.



Arbre généalogique d'une famille présentant des agénésies dentaires et/ou diverses formes de fentes pour une même mutation de MSX1.
D'après van den Boogaard et coll., 2000.

Dans cette famille allemande, une substitution C→A hétérozygote au nucléotide 314 (**C314A**) de l'exon 1 du gène MSX1 a été découverte, responsable d'**agénésies principalement des secondes prémolaires et troisièmes molaires (donc hors du territoire de la fente) associées ou non à des fentes**.

La mutation crée un codon stop (***Ser105stop ou S105X*****)** et la protéine s'en trouve donc raccourcie. (165)

	18 48	17 47	16 46	15 45	14 44	13 43	12 42	11 41	21 31	22 32	23 33	24 34	25 35	26 36	27 37	28 38
II-1			* *					* *						*		
II-4	* *			* *									* *			* *
II-5	* *			* *	*								* *		*	* *
III-1	* *			* *	*							*	* *			* *
III-4				* *									* *			
III-8				*	*		*			*		*	*			
III-9	* *			* *	*		*					*	* *			* *
III-13	* *	* *		* *			*			*		* *	* *	* *	* *	* *

* : dents absentes.

Diagramme représentant la denture permanente de membres de la famille ayant une hypodontie. *D'après Van den Boogaard et coll., 2000.*

- D'autres études ont montré une association entre les fentes labiopalatines et les gènes MSX1, TGFβ3 et TGFα , et entre les fentes palatines seules et Msx1.

Slayton et coll., en 2003, rapportent une étude génétique en accord avec la **contribution de MSX1 dans les fentes labio-palatines associées à des agénésies dentaires**. (104, 150)

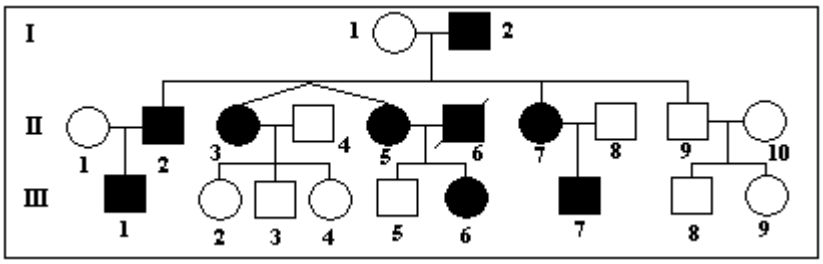
- Enfin, en 2006, **Modesto et coll.** ont effectué une étude portant sur 19 individus présentant, à la fois, des fentes labio-palatines et quelques agénésies dentaires (la plupart des individus avaient seulement une dent absente congénitalement en dehors de la zone de fente).

Aucune mutation ni aucun nouveau polymorphisme ne fut trouvé dans les régions codantes de MSX1.

Mais, il apparaît qu'un polymorphisme connu de MSX1 (101C>G au nucléotide 570 de l'exon 1 résultant en Ala34Gly) était d'avantage présent chez les sujets avec une fente labio-palatine associée à quelques agénésies dentaires.
Ce polymorphisme représente donc un facteur génétique spécifique qui contribuerait au phénotype fente et agénésies dentaires. (104)

4.1.1.2.1.2.3.3 MSX1- syndrome de Witkope (dents-ongles) : *(67)*

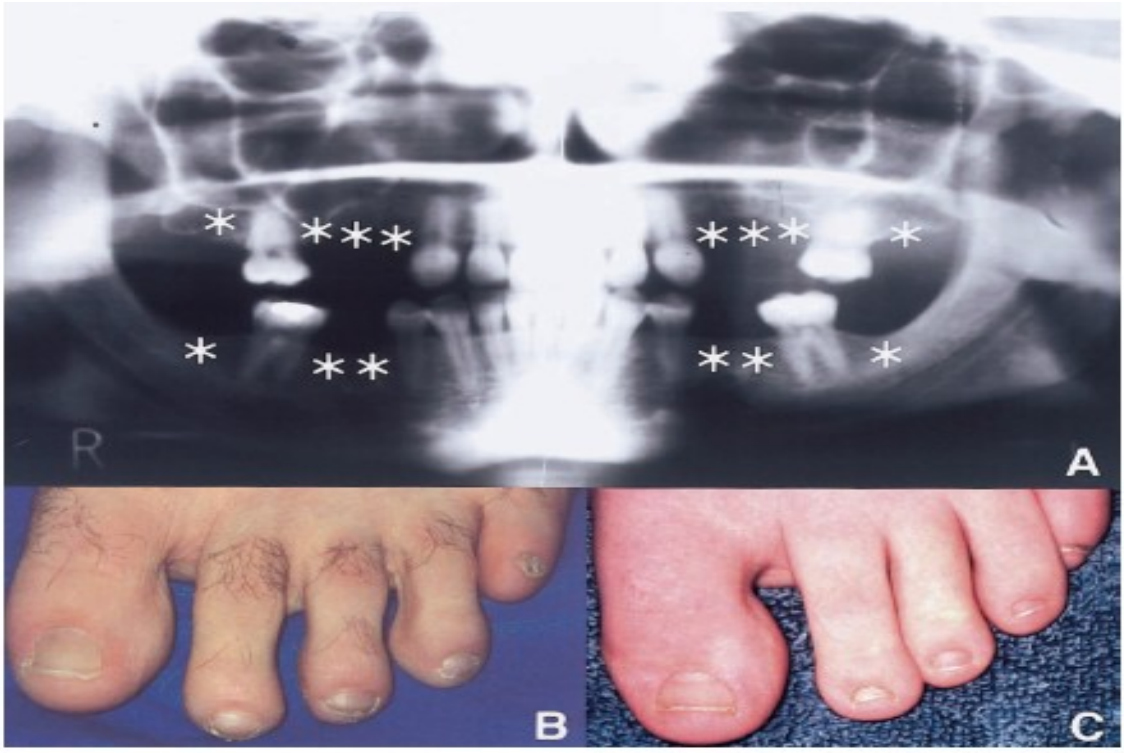
Jumlongras et coll., en 2001, rapportent l'association d'une autre mutation du gène MSX1 avec le **syndrome de Witkope**, aussi appelé syndrome « dents et ongles » appartenant à la famille des **dysplasies ectodermiques**.



Arbre généalogique de la famille décrite pas Jumlongras et coll. présentant un syndrome de Witkope. *Jumlongras et coll., 2001.*

Il s'agit d'une maladie rare autosomique dominante (1 à 2/10000).
Les patients affectés ont une dysplasie des ongles (surtout des orteils) et de nombreuses dents absentes.
L'expressivité des défauts des dents et des ongles est hautement variable.
Des dents conoïdes avec des molaires taurodontiformes ont été observées dans d'autres cas.
La dentition primaire peut aussi être affectée.

Tous les patients de la famille étudiée ayant le syndrome ont des oligodonties et presque tous des dysgénésies des ongles.



A Radiographie panoramique de l'individu II-5 âgé de 33 ans. B Dysplasie des ongles chez l'individu III-7. C Dysplasie des ongles de l'individu III-6.
Jumlongras et coll., 2001.

Les dents affectées sont essentiellement les prémolaires, les premières molaires maxillaires et les troisièmes molaires. Les dents permanentes présentes sont plus petites.

	18 48	17 47	16 46	15 45	14 44	13 43	12 42	11 41	21 31	22 32	23 33	24 34	25 35	26 36	27 37	28 38	Dysplasie des ongles
I-2	* *		* *	* *	*							*	* *	*		* *	-
II-2	* *		* *	* *	*		*					*	* *	* *		* *	+
II-3	* *		* *	* *	*							*	* *	* *		* *	+
II-5	* *		* *	* *	*							*	* *	* *		* *	+
II-7	* *		* *	* *	*							*	* *			* *	+
III-1	* *		* *	* *	* *	* *	* *			* *	* *	* *	* *	* *		* *	-
III-6	* *	* *	* *	* *	* *	*	* *	*	*	* *	* *	* *	* *	* *	*	* *	+
III-7	* *		* *	* *	*							*	* *	* *		* *	+

* :dents absentes; +: présence; -: absence.

Diagramme représentant la denture des membres de la famille touchés par la mutation C605A. *D'après Jumlongras et coll., 2001.*

Dans cette famille, une substitution C→A du nucléotide 605 (**C605A**) a été trouvée dans l'homéoboîte, exon 2 du gène MSX1. Il s'agit d'une mutation non sens qui résulte en un codon stop à la position 37 de l'homéodomaine (**S202X**).

La protéine est tronquée d'une partie de l'homéodomaine et de sa région C-terminale.

Or, l'hélice III de l'homéodomaine est importante pour la stabilité de la protéine alors que l'hélice II est responsable de sa liaison à l'ADN.

Donc, la protéine tronquée a, très probablement, une conformation impropre. Elle est alors instable ou incapable de se lier à l'ADN.

Remarque :
Cette mutation est située en aval de celle décrite précédemment, responsable des fentes labio-palatines.
Donc, **la perte de la région C-terminale de l'homéodomaine perturbe la formation des ongles et des dents** tandis que **l'absence complète de l'homéodomaine provoque des fentes orofaciales accompagnées d'agénésies dentaires**.

Le phénotype dentaire est plus sévère dans ce syndrome que dans toutes les autres agénésies dentaires non-syndromiques produites par des mutations de MSX1.
Mais, la distribution des dents absentes coïncide avec les mutations décrites précédemment (secondes prémolaires et troisièmes molaires) et montre la sélectivité de la fonction de Msx1 dans l'odontogenèse humaine. (67, 80, 168)

4.1.1.2.1.2.3.4 MSX1-syndrome de Wolf-Hirschhorn : *(116)*

Nieminen et coll., en 2003, observent des agénésies dentaires parmi les patients ayant le **syndrome de Wolf-Hirschhorn**.

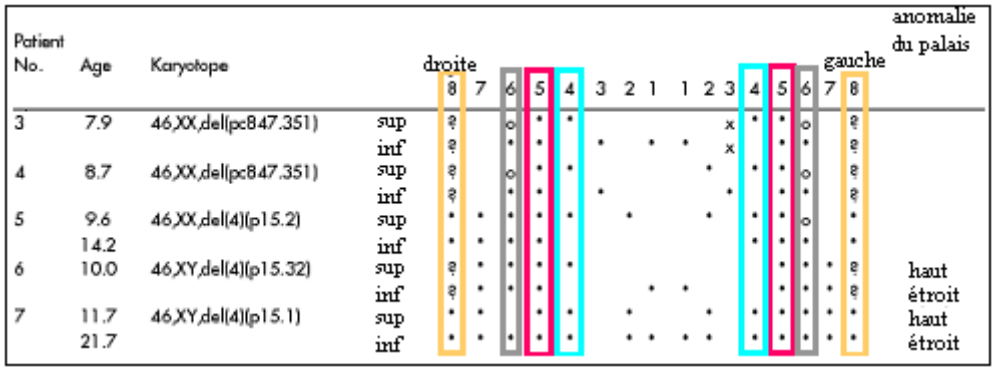
Ce syndrome est du à des délétions du bras court du chromosome 4 et provoque de multiples malformations congénitales incluant des manifestations crâniofaciales, orales et dentaires.

Les anomalies crânio-faciales sont une microcéphalie, une hypoplasie du maxillaire, un hypertélorisme (yeux écartés), une arête nasale haute, des fentes orales et des anomalies dentaires (retard de développement et fusion des incisives).
Un gène candidat évident pour les défauts oraux et dentaires est MSX1.
Le gène MSX1 est situé à 3Mb de la région critique pour le syndrome et serait impliqué dans **les délétions les plus larges du bras court du chromosome 4**.

Dans le rapport de Nieminen et coll., 5 patients finlandais sur 8 ayant le syndrome de Wolf-Hirschhorn ont de nombreuses agénésies dentaires (oligodonties).
Chez ces 5 patients, un allèle du gène MSX1 est absent, par extention de la délétion en dehors de la région critique pour le syndrome de Wolf-Hirschoorn.

La perte d'un allèle de MSX1 est complètement concordante avec l'oligodontie chez ces patients ainsi confirmant que les agénésies dentaires sont le résultat d'une perte de fonction de Msx1 et donc d'haploinsuffisance.

Les phénotypes d'oligodontie chez ces patients sont généralement plus sévères que dans la plupart des phénotypes précédents pour des mutations de MSX1.
Le phénotype dentaire chez les patients ayant un syndrome de Witkope ressemble à celui décrit pour le syndrome de Wolf-Hirschhorn.
Chez ces deux types de patients, l'absence spécifique des premières molaires permanentes mandibulaires et des premières prémolaires maxillaires est presque complète, en plus d'une complète agénésie des secondes prémolaires et troisièmes molaires.



*** :** absence des dents ; ?:absence des dents non établies (patient trop jeune) ; 0 : dents ressemblant aux secondes molaires permanentes ; x : l'absence ou la présence de la dent n'est pas établie.

Diagramme représentant la denture des 5 patients ayant des agénésies dentaires par délétion du gène MSX1 sur les 8 étudiés atteints du syndrome de Wolf Hirschhorn.
D'après Nieminen et coll., 2003.

D'autre part, il existe une variabilité concernant le nombre et l'identité des autres dents manquantes.
En somme, d'autres molaires permanentes, premières prémolaires et incisives sont également absentes.
Dans un seul cas, deux incisives latérales temporaires sont absentes.

On observe également une usure sévère de la denture ou une hypoplasie de l'émail avec des incisives permanentes hypoplasiques brunâtres.

Chez trois de ces cinq patients, la présence d'un palais haut et étroit est observée mais pas de fente.

Aucune anomalie des cheveux ou des ongles n'a été détectée. (116)

Pour toutes les familles vues précédemment, une mutation ou un polymorphisme a été trouvé, pourtant Vieira, en 2003, cite **d'autres études qui incluent des individus avec majoritairement des agénésies des secondes prémolaires et troisièmes molaires dans le cadre d'oligodonties** (Nieminen et coll., 1995 ; Scarel et coll., 2000 ; Lidral et Reising, 2002) pour lesquelles **aucune anomalie de MSX1 n'a été trouvée**. (168)

4.1.1.2.1.2.4 Conclusions :

1°- Les mutations de MSX1 sont corrélées aux agénésies des troisièmes molaires et secondes prémolaires :

Les troisièmes molaires et les secondes prémolaires sont les dents les plus fréquemment absentes dans le cadre de mutations de MSX1. (43)

En dehors des dents de sagesse, l'oligodontie associée à MSX1 inclut typiquement les secondes prémolaires maxillaires et mandibulaires (91 à 97%).
Et, dans 75% des cas, la première prémolaire maxillaire est absente. (76)
L'effet d'une mutation de MSX1 sur les autres dents (molaires, incisives) semble incomplet. (167)

Le nombre de dents absentes chez les individus porteurs d'une mutation de MSX1 est au minimum de 11 par personne en moyenne par famille (**oligodontie**).
Lorsque la sévérité de l'oligodontie augmente, on observe une progression antérieure des agénésies pour chaque classe dentaire. (92)

Couramment, **l'absence des secondes prémolaires maxillaires et mandibulaires et des premières prémolaires maxillaires (alors que la plupart des premières prémolaires mandibulaires sont présentes) apparaît être le modèle d'agénésies dentaires qui caractérise la mieux la présence d'une mutation de MSX1**. (76)

Comment expliquer l'effet sélectif d'une mutation de MSX1 sur des groupes de dents spécifiques ?

Plusieurs mécanismes et facteurs peuvent expliquer cet effet sélectif :

- une sensibilité différente à la concentration en protéines Msx1 dans les tissus des différents groupes de dents en développement ;
- un facteur temporel puisque les dents manquantes (principalement les secondes prémolaires et troisièmes molaires) sont les dents qui se forment le plus tardivement ; auquel s'ajoute la présence d'une redondance d'autres gènes (peut-être MSX2) qui compensent le défaut en MSX1 au niveau de la denture temporaire et de la distribution des dents restantes ;
- et/ou par différents mécanismes génétiques pour le développement des différentes groupes dentaires. (67, 80, 167)

2°- Agénésies dentaires sans mutations de MSX1 :

- La cause des cas les plus communs d'agénésies dentaires, où seulement une ou deux dents sont absentes, n'est pas expliquée par des mutations dans les régions codantes de MSX1.

- De même, les résultats négatifs obtenus chez des patients avec principalement des agénésies des troisièmes molaires et secondes prémolaires supportent l'hypothèse que les mutations de MSX1 ne sont pas la seule cause d'agénésies dentaires. (104, 168)

Cela indique que **d'autres facteurs pourraient être responsables des cas plus communs d'agénésies d'incisive(s) ou de prémolaire(s)**. (92)

3°- Variabilité phénotypique :

Beaucoup de gènes qui ont un rôle dans le développement dentaire ont aussi des fonctions dans d'autres organes.
C'est ce qui explique que des agénésies dentaires soient retrouvées dans au moins 45 syndromes.

En l'occurrence, Msx1 partage une fonction ou un mécanisme commun dans le développement des ongles et du palais. (80)

- Pourquoi certaines mutations de MSX1 donnent-elles uniquement un phénotype dentaire et d'autres un phénotype dentaire associé à d'autres anomalies du développement (fentes labio-palatines, dysgénésie des ongles)

Il faut prendre en considération le fait que l'activité des protéines est régulée par l'interaction avec d'autres protéines qui peuvent être tissue-spécifiques et qui, en plus, peuvent avoir des variants alléliques.
Dans le contexte des mutations de MSX1, la **variabilité des mutations** interférerait avec les **interactions de Msx1 avec d'autres molécules régulatrices** (gènes modifiants) **tissu-spécifiques** produisant des effets phénotypiques uniques. (67, 76, 80)

- Comment expliquer la variabilité phénotypique entre individus d'une même famille ? :

En effet, même si on observe un modèle sélectif d'agénésies dentaires dans le contexte des mutations de MSX1, il existe dans toutes les familles une variabilité concernant le nombre et le type de dents concernées par les agénésies.
De même, dans le cas d'une mutation de MSX1 provoquant des agénésies dentaires en combinaison avec des fentes , tous les individus porteurs de la même mutation ont des agénésies dentaires mais pas forcément de fentes.

La variabilité clinique entre les patients affectés à l'intérieur d'une famille, tous hétérozygotes pour la même mutation prouve que d'autres facteurs modulent les effets des mutations de MSX1 et pourrait être expliquée, ici aussi, par les effets de **gènes modifiants**. (67, 92)

Puisque Msx1 interagit avec plusieurs autres protéines régulatrices, par exemple TBP (action répressive sur la transcription), Dlx (empêche le rôle activateur de Dlx par dimérisation) et peut-être avec beaucoup d'autres produits de gènes non encore identifiés, l'interaction entre ces gènes pourrait résulter en **différentes issues phénotypiques dans différents environnements**. (67, 104)

Remarque :
On pourrait s'attendre à ce qu'une délétion complète du gène MSX1 donne des anomalies des ongles, des fentes orofaciales chez les patients atteints du syndrome de Wolf-Hirschhorn.

Pourtant, aucune anomalie des ongles n'a été détectée chez ces patients et une fente palatine a été notée chez un seul des patients n'ayant pourtant aucune délétion du gène MSX1 !

De plus, deux des individus sur cinq affectés par le syndrome et ayant perdu un allèle du gène MSX1 ont un palais étroit et profond mais pas de fente.

Ces informations montrent qu'une haploinsuffisance seule en Msx1 n'est pas suffisante pour engendrer des fentes labio-palatines et des quantités normales en protéines Msx1 ne sont pas critiques pour le développement des ongles **contrairement aux dents**. (116)

3.1.1.2.1.3 PAX9 :

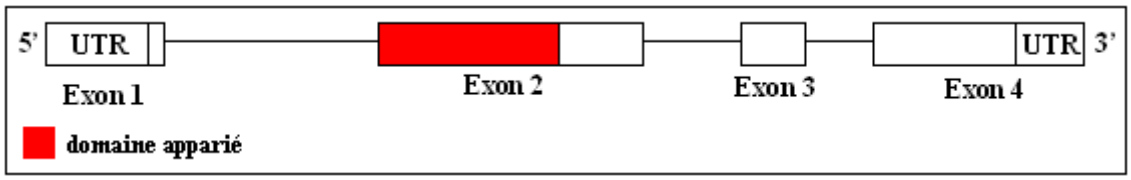
4.1.1.2.1.3.1 Description du gène et du facteur de transcription :

- PAX9 a été cartographié sur le chromosome 14q12-q13.

Il est constitué de 4 exons et 3 introns.

La protéine Pax9 posssède en dehors de son homéodomaine, un **domaine apparié** responsable d'**interactions avec l'ADN et avec d'autres protéines,** un domaine de transactivation et un domaine de repression**.**

(voir la description du facteur de transcription Pax9 et de ses domaines fonctionnels dans « Les gènes à homeobox divergents », p44)



Représentation schématique du gène Pax9. *D'après Gerits et coll., 2006.*

Pendant l'odontogenèse, Pax9 joue un rôle important dans les cascades signalétiques réciproques entre les couches de cellules mésenchymateuses et épithéliales. (43, 153) **Chez la souris, avant tout signe morphologique de formation dentaire**, PAX9 est exprimé dans les sites mésenchymateux où les dents seront formées (cf. « Détermination des domaines proximal/distal et régulation de ces domaines », p61). (7, 22)
Au stade du bourgeon, PAX9 module aussi l'expression mésenchymateuse de gènes régulateurs du développement cruciaux tels que MSX1, BMP4 et LEF1 (cf. « Les interactions entre Pax9 et Msx1 », p76). (80, 102)

4.1.1.2.1.3.2 Souris KO pour PAX9 :

Le rôle clef du gène PAX9 est évident puisque chez la souris **KO (-/-)** pour des délétions de PAX9, **le développement de toutes les dents est arrêté au stade de bourgeon**. De plus, la souris présente de sévères anomalies crâniofaciales (fente du palais secondaire).

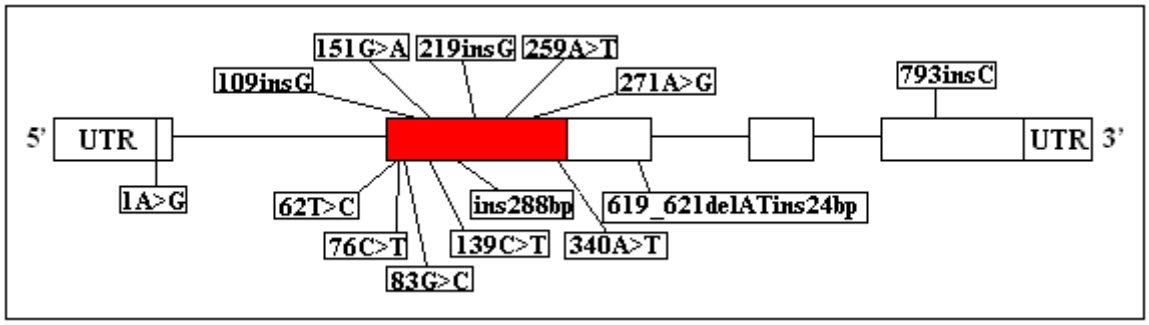
Chez la souris **KO (+/-)**, aucune anomalie dentaire n'est observée pour les délétions de Pax9. (32, 79, 153)

4.1.1.2.1.3.3 Mutations de PAX9 :

A ce jour, **15 mutations hétérozygotes** du gène PAX9, toutes différentes, ont été rapportées.

- Quatorze d'entre elles sont associées à des **agénésies dentaires sévères familiales**, **non-syndromiques**.
On note parmi elles **une délétion complète** du gène PAX9.

- Une seule mutation sur les 15 est associée à une **forme sporadique** d'agénésies dentaires non-syndromique. C'est à dire qu'un seul individu de la famille a des agénésies dentaires.



Représentation schématique des mutations du gène PAX9 découvertes à ce jour.
D'après Gerits et coll., 2006.

4.1.1.2.1.3.3.1 Analyse fonctionnelle :

Toutes les mutations de PAX9 incluant une délétion, des mutations non-sens, faux-sens ou déplaçant la trame de lecture conduisent à un perte de fonction et exercent leur effet principalement à travers l'inactivation d'une copie de la protéine conduisant à l'**haploinsuffisance**. (32, 43, 110, 115)

4.1.1.2.1.3.3.2 Mutations dans l'exon 2 :

Parmi les 15 mutation décrites, 12 mutations se situent dans l'exon 2 du gène PAX9, dont 11 dans le domaine apparié.

Ces mutations exercent principalement leur effet en altérant la liaison de la protéine Pax9 à l'ADN. (Stockton et coll., 2000 : **218_219insG/G73fsX316** ; Das et coll., 2003 : **A271T/K91E, T62G/L21P, 175ins288bp/R59fsX177** ; Jumlongras et coll., 2004 : **G83C/R28P** ; Mostowska et coll., 2006 : **G151A/G51S** ; Kapadia et coll., 2006 : **A259T/Ile87Phe**)

La mutation **218_219insG** découverte par **Stockton et coll.** en 2000 a été plus particulièrement étudiée d'un point de vue fonctionnel. (153)

Elle est située en distal du sous-domaine N-terminal et **altère donc une partie du domaine apparié ainsi que le domaine C-terminal de transactivation**.

La perte de résidus conservés apparaît perturber la structure hélicoïdale du domaine apparié.

- Cela entraîne probablement une **rupture de contact** avec les promoteurs/activateurs de gènes cibles et contribue à la perte observée des activités de liaison à l'ADN de la protéine mutée.
La conséquence de la perte de liaison est une **altération de l'activation et/ou de la répression sélective des gènes effecteurs de PAX9,** ce qui a un **impact sur la distribution normale de la denture**.

- Enfin, cette mutation affecterait **la localisation de la protéine à l'intérieur de la cellule** puisque la protéine Pax9 mutée se situerait de façon prédominante dans le cytoplasme sous forme d'agrégats et seulement en petite quantité dans le noyau.

Ces résultats démontrent clairement que la perte de fonction conduisant au phénotype d'agénésies dentaires pourrait être due, en partie, au transport nucléaire inadéquate de la protéine mutée.

- Les résultats de **Kapadia et coll.** (2006) suggèrent qu'une seule perturbation de la liaison à l'ADN est suffisante pour aboutir à la pathogénèse d'agénésies dentaires. (69)

- Une altération du domaine C-terminale de transactivation a également été observée pour la mutation complexe, située en C-terminal de l'exon 2, décrite par **Mostowska et coll., en 2006**. (109)

Cette mutation a pour conséquence un arrêt précoce de la traduction et donc une importante perturbation du domaine C-terminal.
Ce qui entraîne une **diminution de l'interaction et de l'activation des promoteurs/activateurs des gènes cibles** par le facteur de transcription Pax9.

Cependant, dans le cas de cette mutation, la protéine est raccourcie.
L'haploinsuffisance pourrait donc également s'exercer à travers une **rapide dégradation de l'ARNm Pax9 muté**. (109)

4.1.1.2.1.3.3.3 Deux mutations sont situées en dehors de l'exon 2 et de son domaine apparié :

Frazier-Bowers et coll., 2002a : **793insC** ; Klein et coll., 2005: **A1G**.
Parmi les 15 mutations décrites, deux sont situées en dehors de l'exon 2 du gène MSX1:

- L'une de ces mutations est une insertion situées dans l'exon 4 du gène PAX9 **(793insC)** décrite par **Frazier-Bowers et coll.**, en 2002. (41)

Même si le rôle de la région codée par l'exon 4 reste inconnu, il est possible que la mutation aboutisse à un défaut de conformation de la protéine conduisant à une perte de fonction. (111)

- L'autre mutation hors du domaine apparié est situé dans l'exon 1 du gène au niveau du codon d'initiation de la traduction **(A1G)**.

Même si Pax9 peut être traduit à quelques exemplaires via un codon d'initiation muté, **Klein et coll.** (2005) considèrent que la mutation provoque une sévère ou complète inhibition de la traduction d'un allèle de Pax9 résultant en une quantité réduite du facteur de transcription Pax9. (79)
Le résultat phénotypique est l'un des plus sévère pour une mutation de PAX9.

4.1.1.2.1.3.2.4 Mode de Transmission :

Les formes familiales d'agénésies dentaires dues à des mutations de PAX9 sont toutes **autosomiques dominantes**.

4.1.1.2.1.3.2.5 Phénotype dentaire :

Les mutations de PAX9 sont responsables d'un modèle hérité sélectif d'agénésies dentaires touchant principalement les molaires permanentes et parfois les molaires temporaires même si des variabilités intrafamiliales sont observables.

4.1.1.2.1.3.2.5.1 Effet sélectif des mutations de PAX9 :

- Toutes les mutations connues de PAX9 sont associées à des **oligodonties** (au moins huit dents sont absentes en moyenne par famille) qui affectent tous les groupes de dents permanentes dont les molaires, les prémolaires,

les canines, et les incisives centrales et latérales ; même si **les molaires permanentes semblent être plus affectées que les autres dents**.

	18 48	17 47	16 46	15 45	14 44	13 43	12 42	11 41	21 31	22 32	23 33	24 34	25 35	26 36	27 37	28 38
IV-8	* *	* *	* *	* *					*			*	* *	* *	* *	* *
IV-13	* *	* *	* *	* *									* *	* *	* *	* *
IV-18	* *	* *	*	*									*	*	* *	* *
V-2	* *	* *	*	*									*	*	* *	* *
V-3	* *	* *	* *	* *				*	*				* *	* *	* *	* *
V-4	* *	* *	*	*				*	*				*	*	* *	* *
V-5	* *	* *	* *	*				*	*				*	* *	* *	* *
V-7	* *	*	*	*									*	*	*	* *
V-8	* *	* *	*	*				*	*				*	*	* *	* *
V-9	* *	* *						*	*						*	* *
V-10	* *	* *	*	*										*	* *	* *

* : absence des dents

Diagramme montrant un exemple de prédominance d'agénésies de molaires pour une mutation de PAX9. En l'occurrence, la mutation à l'origine de ce phénotype est la mutation 218_219insG du gène PAX9. *D'après Stockton et coll., 2000.*

Il est possible que PAX9 joue un rôle spécial dans le développement des molaires qui ont un développement distincte des autres dents permanentes puisqu'elles sont accessionnelles et qu'elles se développent à partir de l'extension distale de la lamina dentaire.

En dehors des molaires permanentes, **les secondes prémolaires maxillaires et mandibulaires** sont absentes congénitalement dans plus de 80% des cas.
Chez la plupart des patients, une seconde prémolaire ou une première molaire n'est absente que si toutes les autres molaires postérieures sont aussi absentes. (42, 76, 111, 116)

- L'oligodontie des molaires est plus prononcée pour une famille avec une complète délétion d'une copie du gène PAX9 ou lorsque la quantité en facteur de transcription Pax9 est extrêmement réduite. (79, 86)

- En effet, pour la **délétion complète** du gène PAX9 (**Das et coll., 2002**), **toutes les molaires temporaires et permanentes et toutes les prémolaires sont absentes ainsi que certaines autres dents**.
PAX9 est donc un gène dosage-dépendant chez l'Homme. (32)

Denture permanente	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Dentition primaire		*5*	*5*			*5*	*5*	*5*	*6*	*6*	*6*			*6*	*6*	
Denture permanente	48	*5*	*4*	45	44	*3*	*2*	*1*	*1*	*2*	*3*	34	35	*4*	*5*	38
Dentition primaire		47	46			43	42	41	31	32	33			36	37	
		8	*8*			*8*	*8*	*8*	*7*	*7*	*7*			*7*	*7*	
		5	*4*			*3*	*2*	*1*	*1*	*2*	*3*			*4*	*5*	
II-3	X	*	*	X	X							X	X	*	*	X
Dentition primaire	X	*	*	X	X							X	X	*	*	X
II-3	*	*	*	*	*		*					*	*	*	*	*
Denture permanente	*	*	*	*	*							*	*	*	*	*
I-1	*	*	*	*	*			*	*			*	*	*	*	*
Denture permanente	*	*	*	*	*		*	*	*	*		*	*	*	*	*

* : dents absentes.

Représentation schématique de l'arbre généalogique de la famille présentant une complète délétion du gène PAX9 et diagramme représentant la denture des individus atteints. *D'après Das et al, 2002.*

- De même, la mutation du codon d'initiation dans l'exon 1 du gène PAX9 (**Klein et coll., 2005**), conduit à un phénotype sévère proche du précédant.

Toutes les molaires et secondes prémolaires permanentes et les premières prémolaires maxillaires sont manquantes ainsi que quelques autres dents antérieures en combinaison avec une hypodontie de la denture temporaire.



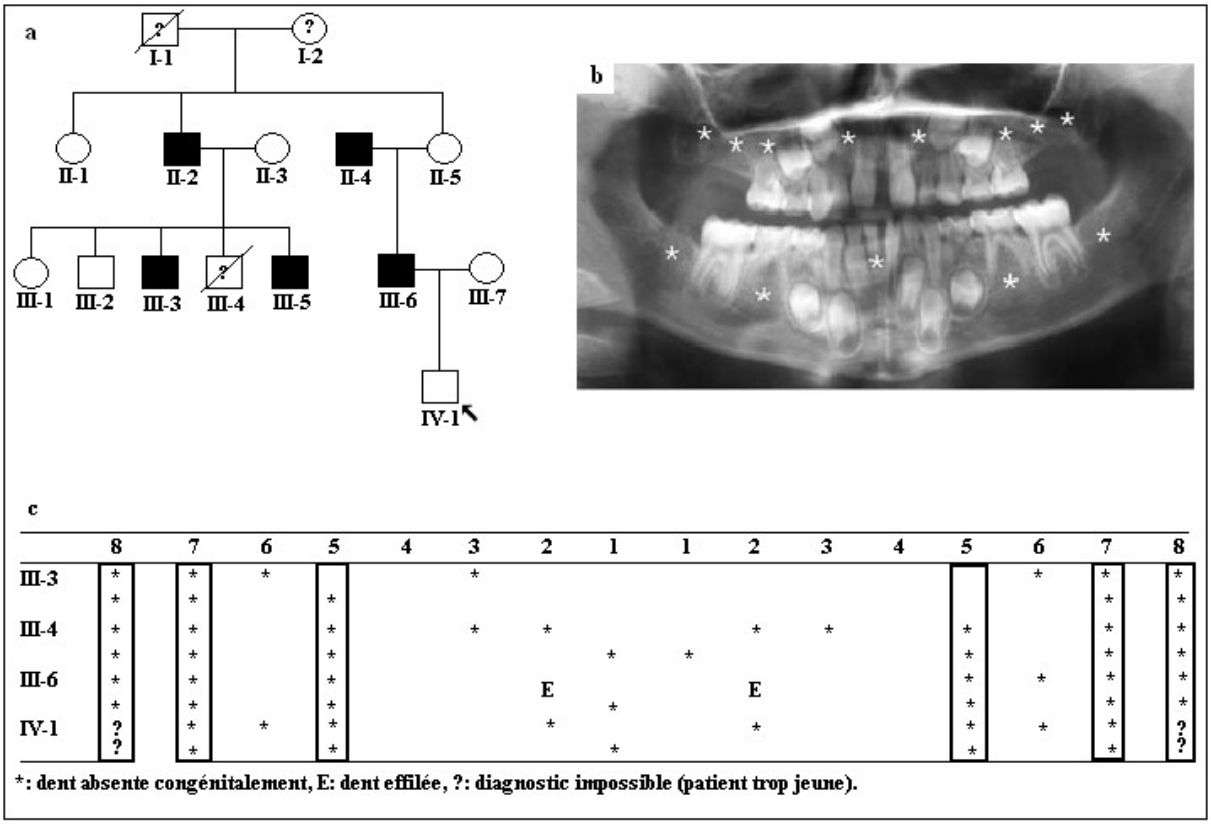
Radiographie panoramique d'un patient de 13 ans montrant un phénotype sévère d'oligodontie par mutation du codon d'initiation du gène PAX9. *Klein et coll., 2005.*

Le phénotype très sévère permet d'émettre l'hypothèse que le **développement de la lame dentaire pour les prémolaires et les molaires permanentes est sensible à Pax9**. (79)

- Certains phénotypes se démarquent par leur sévérité moins importante :

- C'est le cas de la mutation décrite par **Lammi et coll.** (2003). (86)

Plusieurs secondes prémolaires sont absentes même si la première molaire est présente ; le phénotype est donc **distincte des autres phénotypes décrits pour une mutation de PAX9 et plus proche de celui engendré par une mutation de MSX1.**



a. Arbre généalogique de la famille présentant la mutation 76C>T du gène PAX9, *d'après Lammi et coll., 2003,* b. Radiographie panoramique du patient IV-1*, Lammi et coll., 2003*, c. Diagramme représentant la denture des membres affectés de la famille, *d'après Lammi et coll., 2003.*

- De même pour la mutation *de novo* décrite par **Mostowska et coll. en 2003** (la seule forme sporadique décrite), on observe des **similarités phénotypiques avec les patients présentant des mutations de MSX1**.

En effet, le patient touché a une denture temporaire normale mais des agénésies de toutes les troisièmes molaires, toutes les secondes prémolaires et toutes les incisives latérales maxillaires. (110)

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
*			*			*			*	*		*			*
*			*					*	*			*			*

Diagramme présentant le denture du patient présentant la mutation *de novo* 151G>A du gène PAX9. *D'après Mostowska et coll., 2003.*

Il semble donc que, **en plus des molaires, le développement normal de toutes les dents dont les incisives, les canines et les prémolaires dépendent de la fonction du gène PAX9**. (86)

Nous avons vu que, chez la souris, Pax9 active l'expression de Msx1.
Ainsi, la souris KO (-/-) pour Pax9 présente une expression réduite de Msx1.
Il est donc possible que, chez l'Homme, **l'effet de l'haploinsuffisance de Pax9 sur certaines incisives et prémolaires soit réalisé à travers une expression réduite de MSX1**.
De plus, **les mutations de PAX9 affecteraient aussi les interactions protéiques normales entre Pax9 et Msx1.** (109, 110, 115)

Remarque :
On peine encore à expliquer les phénotypes moins sévères et variables observés chez certains patients pour lesquels toutes les dents postérieures ne sont pas affectées. (69)

4.1.1.2.1.3.2.5.2 Anomalies des dents restantes :

On observe chez les patients atteints de certaines mutations de PAX9 des **dents plus petites** (microdontie).

Le gène PAX9 responsable des agénésies dentaires apparaît être impliqué non seulement dans le positionnement et le développement des dents mais aussi dans la morphogénèse de la denture entière directement ou par l'intermédiaire d'autres gènes. (45, 86, 115, 153)

4.1.1.2.1.3.2.5.3 Atteinte des dents temporaires :

Dans les cas rapportés par Stockton et coll., 2000 ; Nieminen et coll., 2001 ; Das et coll., 2002 et Klein et coll., 2005 ; certaines dents temporaires sont absentes suggérant que **le phénotype est plus sévère**, surtout dans le cas de la délétion complète du gène PAX9 pour lequel toutes les molaires temporaires sont absentes. (32, 79, 115, 153)

- L'un des aspects intéressant des relations génotype-phénotype des mutations de PAX9 est que toutes les mutations conduisant à un **codon stop prématuré** (K114X, R59fsX177, G73fsX316, V265fsX316) sont associées à une **oligodontie des dents permanentes et à des agénésies des molaires temporaires à des degrés variés**.

- Au contraire, toutes les mutations **faux-sens** rapportées (L21P, G51S, K91E, R28P), ne touchant donc qu'un seul acide aminé, sont associées à **une oligodontie des dents permanentes alors que les dents temporaires ne sont pas affectées**.
Cette observation suggère que les mutations faux-sens sont des mutations qui engendrent une perte de fonction partielle plutôt que complète. (68)

4.1.1.2.1.3.2.5.4 Variabilité phénotypique :

Comme pour les mutations de MSX1, à l'intérieur d'une même famille ayant la même mutation, différentes dents peuvent être absentes congénitalement. (43)

4.1.1.2.1.3.3 Polymorphismes de PAX9 et hypodontie :

Le gène PAX9 est polymorphique.

- A côté des mutations ou délétion de PAX9 associées à des oligodonties, **deux polymorphismes** dans la région 5' promotrice du gène PAX9 ont été associés à des **hypodonties** chez l'Homme.

Ces résultats viennent d'une étude rapportée par Peres et coll., en 2005, dans laquelle des patients non liés familialement sont affectés par des formes communes d'agénésies d'incisives, de prémolaires, de troisièmes molaires.

L'un des polymorphismes T-912C est situé dans une région hautement conservée.
L'influence de ce polymorphisme dans les agénésies dentaires chez l'Homme alliée à la conservation de la région suggère que cette région aurait un **rôle sur la régulation transcriptionnelle du gène PAX9**. (126)

- Il a récemment été suggéré que certains polymorphismes dans l'exon 3 seraient fréquents chez l'Homme.

En particulier, **un polymorphisme (Ala240Pro) provoquerait l'absence congénitale des troisièmes molaires**.

Le remplacement d'une Alanine par une Proline diminuerait légèrement l'activité/la stabilité de liaison à l'ADN du facteur de transcription Pax9.
Les porteurs de la Proline manifesteraient un arrêt de la formation des troisièmes molaires au niveau du stade du bourgeon.
On suppose que la **maintenance de l'expression de BMP4** (ou d'un autre signal essentiel à la transition des stades bourgeon à cupule) dans les futures troisièmes molaires dépendrait, de façon prédominante ou exclusivement, de l'expression de Pax9 et /ou d'une interaction physique avec ce facteur de transcription.

Un tel polymorphisme aurait donc un effet spécifique sur la réduction du nombre des troisièmes molaires et représenterait même un polymorphisme avantageux. (125)

4.1.1.2.1.3.4 Hétérogénéité génétique :

Bien que des mutations de PAX9 soient responsables d'agénésies dentaires sélectives, ces dernières n'ont été trouvées que dans un petit nombre de cas de patients présentant des agénésies des molaires. (109)

L'incapacité à trouver une mutation dans une région codante dans d'autres familles avec un phénotype similaire serait attribuée :

- soit à la présence d'une mutation dans les régions régulatrices ou introniques non-codantes de PAX9,

- soit à une mutation dans un autre gène agissant en amont ou en aval de PAX9 tel que MSX1 et qui serait impliqué dans des agénésies de molaires. (42, 115)

En effet, nous avons vu qu'une mutation de MSX1 pouvait aussi engendrer l'absence des molaires secondaires.

De plus, chez la souris, des études génétiques et moléculaires ont fourni la preuve de l'existence d'un code homéobox odontogénique de multiples gènes responsable de la distribution des dents.

Ainsi, **il est probable que plus d'un gène influence le développement des molaires chez l'Homme.**
C'est pourquoi, l'oligodontie des molaires impliquerait une hétérogénéité de loci. (41)

Par ailleurs, il serait intéressant de connaître le stade d'arrêt du développement dentaire chez l'Homme afin d'orienter la recherche de gènes candidats aux agénésies de molaires.

4.1.1.2.1.3.5 Fentes labio-palatines et PAX9 :

Dans l'une des familles étudiées par Das et coll. en 2003, deux patients ont une fente labio-palatine mais seulement l'un des deux est porteur d'une mutation de PAX9 associée à des agénésies.

Il est difficile de donner des conclusions sur le possible rôle de cette mutation de PAX9 dans la fente orofaciale observée ; mais il est possible que la présence de cette mutation ait baissé le seuil de susceptibilité pour le développement d'une fente orofaciale chez ce patient.

Cela corroborerait l'effet des délétions de PAX9 chez la souris *knock-out* chez laquelle on observe une fente orofaciale. (31)

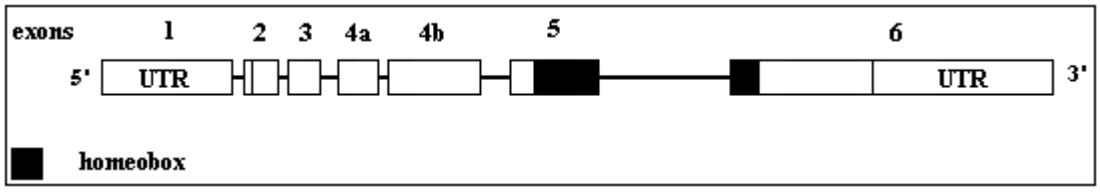
Par ailleurs, aucun syndrome n'a été associé aux mutations de PAX9.

4.1.1.2.1.4 PITX2 :

4.1.1.2.1.4.1 Description du gène, des transcrits et des protéines :

- Le gène PITX2 est localisé dans la région chromosomique 4q25.

Il est constitué de 7 exons.



Représentation schématique du gène PITX2. *D'après Wang et coll., 2003.*

PITX2 appartient à la famille des gènes à homeobox (bicoid-related).

(voir la description du facteur de transcription Pitx2 dans « Les gènes à homeobox divergents », p44).

- Les transcrits de PITX2 peuvent être détectés très tôt, au 8,5ème jour embryonnaire chez la souris, **bien avant l'initiation dentaire.**

Les données issues d'études effectuées chez la souris et chez l'Homme suggèrent que **Pitx2 contribue à la distribution des dents (« patterning »)**.
(cf. « Détermination des domaines proximal/distal et régulation de ces domaines », p63)
Puis, son expression persiste dans l'épithélium tout au long de la morphogenèse dentaire. L'expression post-natale de PITX2 est encore détectée dans les germes dentaires et dans les bourgeons issus de l'extremité distale de la lame dentaire des deuxièmes et troisièmes molaires qui se développent plus tardivement.
On retiendra son rôle dans la **régulation de l'activité de Dlx2**, un autre facteur de transcription impliqué dans le développement dentaire précoce. (63, 171)

4.1.1.2.1.4.2 Souris KO pour PITX2 :

Des délétions ciblées du gène PITX2 chez la souris indique un rôle complexe et pléiotropique (**rôle dans différents organes**) de celui-ci dans le développement.

- Chez la souris Pitx2 KO (-/-), on observe, entre autres, un développement anormal des bourgeons maxillaires et mandibulaire, une régression du stomodéum, une morphogenèse cardiaque anormale. Ces souris meurent pendant l'embryogenèse probablement à cause d'anomalies cérébrales.
Quant au développement dentaire, il est arrêté au stade de bourgeon à la mandibule et au stade de placode aux maxillaires.

- Des phénotypes dentaires tels qu'une **microdontie, des anomalies de la forme et de l'occlusion** sont également observables **chez la souris Pitx2 KO (+/-)**. (40)

4.1.1.2.1.4.3 Mutations de Pitx2 et syndrome d'Axenfeld-Rieger:

4.1.1.2.1.4.3.1 Le syndrome d'Axenfeld-Rieger :

Le syndrome d'Axenfeld-Rieger (SAR) est une maladie **génétiquement hétérogène** ayant pour signes cliniques caractéristiques des **anomalies de la**

chambre oculaire antérieure (provoquant des glaucomes dans 50 à 60% des cas), des **anomalies dentaires** et de **l'ombilic**.

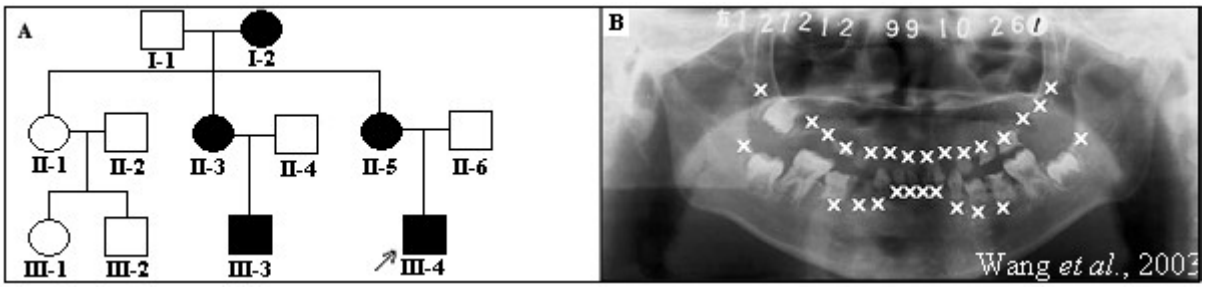
En dehors du problème oculaire principal, environ 50% des patients touchés par ce syndrome ont des anomalies systémiques, les anomalies dentaires étant les plus fréquentes.

Les rapports cliniques à propos de ce syndrome décrivent une **variété de traits associés** tels qu'une **hypoplasie du maxillaire**, une déficience en hormones de croissance, des défauts cardiaques congénitaux, une sténose anal, des défauts de l'ouïe, un retard psychomoteur. (45, 80, 171)

Le phénotype dentaire :

Les phénotypes dentaires ont souvent été peu caractérisés chez ces patients.
On ne peut actuellement définir un phénotype dentaire spécifique au gène PITX2.

Les signes cliniques dentaires du syndrome de Rieger sont très variés incluant toutes ou certaines des anomalies suivantes : agénésies dentaires (hypodontie jusqu'à anodontie), microdontie, dents de forme anormale et implantation anormale des dents.



Caractérisation de la famille Chinoise décrite par Wang et coll., en 2003, affectée par un syndrome de Rieger. A) Arbre généalogique révélant une transmission autosomique dominante, *d'après Wang et coll., 2003,* B) Radiographie panoramique du patient III-4. *Wang et coll., 2003.*

- **L'hypodontie** chez ces patients affecte les 4 quadrants dentaires.

- Pour certains auteurs, les agénésies toucheraient le plus souvent **les incisives permanentes supérieures et les secondes prémolaires**. (63)
- Pour d'autres, il s'agirait des incisives temporaires et permanentes supérieures et des prémolaires supérieures. (80)
- Enfin, d'autres encore comme Maciolek et coll., en 2006, prétendent que l'incisive latérale mandibulaire est le plus souvent absente. (99)

- De plus, des **agénésies d'incisives temporaires** ont souvent été rapportées.

- On observe aussi des **agénésies de dents très rarement absentes dans la population générale** telles que les canines permanentes, les incisives centrales maxillaires et les premières molaires.

- Les agénésies dentaires seraient souvent plus sévères du côté droit comparé au côté gauche de la denture. (63)

- **Les dents antérieures inférieures ont généralement une forme conique** et d'autres anomalies telles qu'un émail piqueté, des incisives centrales maxillaires en forme de pelle, une fente palatine peuvent être présentes.

Il a également été observé chez les patients plus âgés des dents qui deviennent « cassantes » et qui sont de ce fait rapidement extraites. (63, 80, 171)

- Cependant, un phénotype dentaire a été parfaitement détaillé dans une famille avec un phénotype oculaire typique de SAR associé à des **anomalies du cerveau**.

Cette étude documente le premier rapport d'atteintes du cerveau dans une famille avec une mutation de PITX2 (Arg5Trp).

De 20 à 27 dents sont absentes chez les trois membres malades de la famille avec une **distribution atypique d'agénésies dentaires** .

Tous les individus affectés ont une absence des premières molaires permanentes avec une absence variable d'autres **dents rarement touchées par des agénésies** telles que les incisives centrales permanentes maxillaires, les premières et secondes molaires maxillaires et mandibulaires et les canines mandibulaires.

Une microdontie et d'autres anomalies de forme sont également observables au niveau des dents restantes chez ces patients. (63)

4.1.1.2.1.4.3.2 Mode de transmission et incidence:

Le mode de transmission de cette maladie est **autosomique dominant avec une pénétrance presque complète et une expressivité variable**.

L'incidence de ce syndrome est d'environ 1/200000 (très rare). (80, 171)

4.1.1.2.1.4.3.3 Mutations, délétions et polymorphisme de PITX2 :

Le gène à homeobox PITX2 est le gène du syndrome de Rieger de type I.

40% des patients diagnostiqués ayant un syndrome de Rieger « classique »
(anomalies des yeux, des dents et de l'ombilic) ont une mutation de PITX2.
Même si 40% des cas de SAR ont une origine génétique encore inconnue, d'autres gènes sont impliqués tels que PAX6 et FOXC1.

A ce jour, une quarantaine de mutations, polymorphisme, délétions différentes de PITX2 ont été identifiées. Elles sont responsables du syndrome de Axenfeld-Rieger ainsi que d'autres anomalies oculaires seules.
15 d'entre elles sont situées dans l'homéoboîte. (63, 171)

- Les mutations de PITX2 pour lesquelles la protéine est inactive résultent en des phénotypes oculaires sévères ; tandis que les mutations pour lesquelles la perte de fonction de la protéine est partielle, les phénotypes sont moins graves.

Ce résultat suggère que la variation d'activité de Pitx2 serait la source des différents degrés d'anomalies dentaires.

- La base moléculaire du phénotype dentaire aurait pour origine l'incapacité de Pitx2 muté à activer des gènes impliqués dans la morphogénèse dentaire.
La perte de fonction de Pitx2 se manifeste par une perte de la spécificité de liaison de Pitx2 au promoteur de DLX2.

En effet, une protéine Pitx2 mutée donnant un phénotype moins sévère sans anomalies dentaires a une spécificité de liaison à l'ADN similaire à la protéine normale et peut transactiver le promoteur de DLX2.

En revanche, une autre mutation de Pitx2 qui engendre tout le spectre clinique d'anomalies du développement (incluant des anomalies dentaires) est incapable de transactiver le promoteur de DLX2. (171)

Les mutations de PITX2 sont donc, en majorité, des mutations « perte de fonction » supportant comme mécanisme pathogénique l'**haploinsuffisance**. (80)

- Les phénotypes différents rapportés dans une même famille proviennent de l'effet de gènes modifiants qui interagissent avec Pitx2. Sachant que ces gènes modifiants ont plusieurs variants alléliques, chaque patient de la famille possède une combinaison différente d'allèles de ces gènes produisant un effet phénotypique unique. (63)

4.1.1.2.1.4.4 Conclusions :

- Bien que des progrès aient été réalisés dans la définition des phénotypes oculaires, peu de données permettent de savoir si des mutations spécifiques sont responsables des autres signes cliniques notamment dentaires.

Une meilleure classification des phénotypes dentaires associés aux mutations de PITX2 pourrait guider vers un diagnostic plus définitif des patients susceptibles d'être porteurs de mutations de PITX2.

- De même, une caractérisation plus poussée des anomalies des dents et du cerveau chez les patients atteints du syndrome d'Axenfeld-Rieger est nécessaire pour déterminer si **l'oligodontie** associée à une mutation de PITX2 pourrait être un guide utile dans l'identification des difficultés d'apprentissage chez ces patients.

La description d'autres phénotypes dentaires distinctes chez les patients avec une mutation de PITX2 pourrait être un instrument de diagnostic utile.

- **Comme l'incidence des agénésies de dents temporaires est très faible dans la population générale (0,1 à 0,7%), la découverte d'agénésies de la denture temporaire offre la possibilité d'un diagnostic précoce pendant l'enfance.**

- **Un diagnostic précoce du syndrome à partir des traits dentofaciaux est important pour prévenir les complications oculaires ultérieures**.

Ainsi, des patients ayant des agénésies de dents temporaires pourront être minutieusement examinés afin de détecter les signes précoces de glaucome et le traitement pourra commencer avant l'apparition cette affection qui est difficile à traiter. (63)

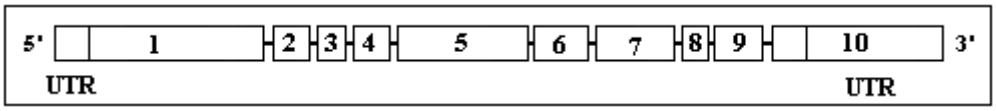
4.1.1.2.2 AXIN2, gène de la voie de signalisation Wnt :

AXIN2 est impliqué dans la régulation d'évènements diverses impliqués dans le développement. (85)

4.1.1.2.2.1 Description du gène Axin2 :

- AXIN2 est situé sur le chromosome 17q23-q24.(32)

Il comprend 10 exons. (85)



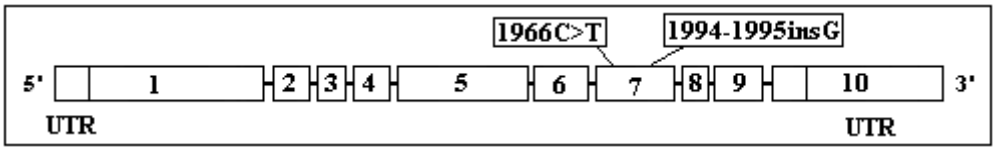
Représentation schématique du gène AXIN2. *D'après Lammi et coll., 2004.*

Axin2 intervient dans la voie de signalisation Wnt en tant que **répresseur** de celui-ci**.** (cf. « Les gènes de réseaux de signalisation codant pour des molécules signal », p38)
Il s'agit d'un **gène suppresseur de tumeurs.**
L'inhibition ou la modulation du signalement Wnt est essentielle durant certaines étapes du développement dentaire dans le mésenchyme et dans le nœud d'émail pour la transition bourgeon-cupule (cf. « Le noeud d'émail primaire pendant la transition des stades de bourgeon à cupule », p82).

La souris Axin2 KO (-/-) présente des anomalies craniofaciales alors que chez l'Homme hétérozygote (-/+) pour une mutation du gène, on observe des agénésies dentaires et une prédisposition au cancer colorectal. (85)

4.1.1.2.2.2 Mutations de Axin2 :

Deux mutations et trois polymorphismes de AXIN2 ont été publiés.



Représentation schématique de la localisation des mutations de AXIN2 découvertes à ce jour. *D'après Gerits et coll., 2006.*

- **Lammi et coll., en 2004,** rapportent le cas d'une famille porteurs d'**agénésies sévères de dents permanentes** et de **néoplasies colorectales** avec une **transmission autosomique dominante**. (85)

En effet, des aberrations dans la régulation du signalement Wnt peuvent conduire à des cancers par augmentation de la transcription de gènes cibles de Wnt.
En particulier, des mutations somatiques de AXIN2 dans des tissus tumoraux colorectaux ont été trouvées.

Les patients décrits par Lammi et coll. présentent une mutation nonsens par substitution C→T au nucléotide 1966 de l'exon 7 du gène AXIN2.

Le résultat protéique est le changement de l'Arginine 656 contre un codon stop (**Arg656Stop**). La traduction de la protéine est donc prématurément arrêtée. (85)

- Un autre cas non familial, décrit par les mêmes auteurs, fait état d'une **mutation *de novo*** chez un garçon de 13 ans à qui il manque 13 dents permanentes (les parents sont sains et ne présentent pas la mutation). (85)

La mutation concerne une insertion d'une paire de base après le nucléotide 1994 dans une séquence de répétitions de nucléotides dans l'exon 7 (**1994-1995insG**).
On obtient un déplacement de la trame de lecture induisant une nouvelle séquence d'acides aminés à partir de Asn666 qui a pour conséquence la création d'un codon stop 40 codons plus tard.

Le jeune âge du patient ne permet pas la confirmation d'une prédisposition au cancer colorectal. (85)

4.1.1.2.2.2.1 Analyse fonctionnelle :

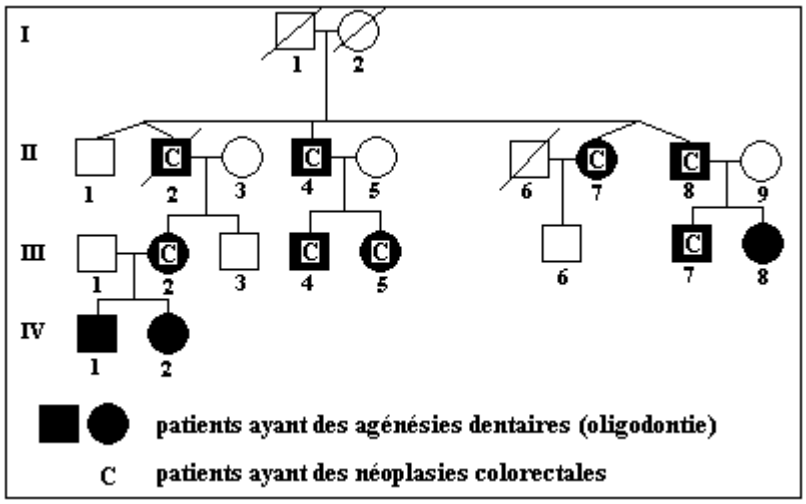
- Ces deux mutations introduisant un **codon stop** conduiraient à la **dégradation de leurs ARNm** par un mécanisme de reconnaissance du non-sens.
Si la protéine était tout de même traduite à partir de l'ARNm muté, elle serait tronquée par perte de son domaine C-terminale.
- Arg656Stop et 1994-1995insG produisent une diminution de la fonction de Axin2 et représentent probablement des mutations **« perte de fonction »** qui provoquent une **atténuation du feedback négatif et donc une activation du signalement Wnt**.

- **La fonction Axin2 est donc essentielle pour le développement de la denture chez l'Homme et spécialement pour le développement des dents permanentes**. (85)

4.1.1.2.2.2.2 Phénotype :

Les phénotypes, dans les deux cas, sont très similaires.

- Les 11 membres affectés de la famille décrite par Lammi et coll., en 2004, ont **au moins 8 dents permanentes absentes** et chez deux d'entre eux, 29 dents sont absentes.
Le phénotype d'oligodontie apparaît **complètement pénétrant**.



Arbre généalogique d'une famille affectée par la mutation 1966C>T de AXIN2 avec une transmission autosomique dominante d'oligodontie et de néoplasies colorectales. *D'après Lammi et coll., 2004.*

Les agénésies concernent majoritairement **les molaires, les prémolaires, les incisives mandibulaires et les incisives latérales maxillaires** (cf. diagramme).

L'un des individus affectés avait également 4 incisives temporaires manquantes.

- Les néoplasies colorectales retrouvées dans cette famille sont des adénomes.
L'adénome est une tumeur bénigne, précurseur d'une tumeurs néoplasique maligne, le cancer colorectal.

Aucun signe de néoplasie ne fut trouvé chez les patients avec une denture normale (cf. arbre généalogique). (85)

	18 48	17 47	16 46	15 45	14 44	13 43	12 42	11 41	21 31	22 32	23 33	24 34	25 35	26 36	27 37	28 38
II-2	* *	* *	* *	* *	* *		* *	*	*	* *		* *	* *	* *	* *	* *
II-4	* *	* *	* *	* *	* *	* *	* *	*	*	* *	* *	*	* *	* *	* *	* *
II-7	* *	* *		* *			E	*		E			* *		* *	* *
II-8	* *	* *	* *	* *	* *	* *	* *	*	*	*	* *	* *	* *	* *	* *	* *
III-2	* *	* *		* *			* *	*	*	* *			* *	* *	*	* *
III-4	* *	* *		* *	*								* *	* *	*	* *
III-5	* *		* *	* *	*		* *	*	*	*		* *	* *	* *	*	* *
III-7	* *	* *		* *			E	*		E					*	* *
III-8	* *	* *		* *	*	* *	* *	*	*	* *	* *	*	* *	*	*	* *
IV-1	? ?	* *	* *	* *			* *	*	*	* *			* *	*	* *	? ?
IV-2	? ?		* *	* *	*		* *	*	*	* *			* *	*	* *	? ?

* : dents absentes ; E : dents effilées ; ?: diagnostic impossible (patients trop jeunes).

Diagramme représentant la denture des patients atteints d'oligodontie dans la famille ayant la mutation 1966C>T de AXIN2. *D'après Lammi et coll., 2004.*

4.1.1.2.2.2.3 Polymorphismes de AXIN2 :

- Trois nouveaux **polymorphismes** du gène AXIN2 ont été découverts par **Mostowska et coll., en 2006**. (107)

L'étude portait sur 55 patients Caucasiens non liés familialement avec au moins une dent permanente absente (excluant les troisièmes molaires), sans autres signes cliniques :

- 52,73% de ces patients avaient une **hypodontie** (avec de nombreux cas d'agénésies d'incisives latérales supérieures :62,52%).
- 47,27% des patients avaient plus de six dents absentes (**oligodontie**).

Deux nouveaux polymorphismes ont été localisés dans les séquences introniques (c.956+16A>G et c.1060-17C>T) et le troisième est un polymorphisme synonyme (Leu→Leu) localisé dans l'exon 7 du gène AXIN2 (c.2062C>T).

- La substitution synonyme c.2062C>T perturberait les séquences exonique activatrices d'épissage.
Ces séquences jouent un rôle crucial dans l'identification d'un site d'épissage correcte et dans la liaison à des protéines spécifiques nécessaires à la formation du complexe d'épissage.

Ce polymorphisme diminuerait donc l'efficacité d'épissage. (107)

- La substitution c.956+16A>G perturberait également le mécanisme d'épissage en créant un site donneur d'épissage additionnel à l'intérieur de l'intron 2.

L'effet négatif de la substitution c.2062C>T sur l'épissage serait intensifié par le polymorphisme c.956+16A>G.
Les résultats indiquent que les individus portant ces deux polymorphismes simultanément ont un risque augmenté d'avoir des agénésies dentaires. (107)

- Actuellement, un projet a pour but d'explorer **une possible association entre l'hypodontie et le cancer ovarien épithélial** qui auraient des mécanismes communs de contrôle génétique.

De simples polymorphismes des gènes MSX1 et/ou AXIN2 sont en cause.
Ce lien pourrait ajouter **l'hypodontie comme signe clinique d'une possible susceptibilité au cancer ovarien épithélial** et ainsi augmenter la possibilité de dépistage et de traitement précoce avant tout signe de malignité. (22)

4.1.1.2.2.3 Conclusions :

- **Une mutation de AXIN2 est associée aux agénésies dentaires et à une prédisposition au cancer colorectal :**

Il est frappant de voir qu'**une mutation dans le gène AXIN2** (Arg656Stop) semble provoquer des hypoplasies dans un organe (les dents) et des hyperplasies (tumeur colorectale) dans un autre. (43)

Ces découvertes montre que **le développement dentaire est régulé par des mécanismes moléculaires similaires à ceux qui sont impliqués dans la carcinogenèse colorectale**.

- L'identification d'AXIN2 comme nouveau gène responsable de cancer héréditaire réduit la forte proportion des 40% de cancers colorectaux héréditaires dont les causes moléculaires sont inconnues.

- La possibilité que les agénésies dentaires puissent être utilisées comme **indicateur de susceptibilité pour le cancer colorectal** est intéressante. (85)

4.1.1.2.3 La voie de signalisation EDA/EDAR et les dysplasies ectodermiques hypo-/anhydrotiques :

4.1.1.2.3.1 Les dysplasies ectodermiques :

Les **dysplasies ectodermiques** sont des maladies génétiques, le plus souvent héréditaires, qui regroupent au moins 220 formes différentes. (143)
Parmi les maladies rares, ce sont les plus fréquentes et les plus représentatives en nombre de patients atteints.
Leur fréquence est estimée de 1 à 7 pour 100000 naissances, toutes formes confondues. (138)

Elles concernent au moins deux des structures suivantes dérivées de l'ectoderme : les cheveux, la peau, les glandes sudoripares, les ongles et les dents. (80)

Selon les dérivés ectodermiques atteints, six groupes sont définis.
Les anomalies dentaires sont retrouvées dans trois groupes (soit environ 110 formes) : (156)

- ✓ Les dysplasies ectodermiques avec des anomalies des cheveux, des dents, des ongles et des glandes sudoripares (0,009% de la population Suèdoise jeune) telles que :
  - ➢ **Le syndrome de Christ-Siemens-Touraine (dysplasie ectodermique hypo-/anhydrotique).** C'est la plus fréquente des dysplasies ectodermiques. Sa recherche génétique est possible en France depuis 1999.
  - ➢ Le syndrome de Rapp Hodgkin (dysplasie ectodermique anhydrotique), le EEC syndrome (dysplasie ectodermique, malformation des mains et des pieds) et le AEC syndrome (dysplasie ectodermique, anomalie des paupières).
    Ces trois syndromes ont une transmission autosomique dominante et associent une hypoplasie de l'étage moyen de la face à une fente labio-palatine.

- ✓ Les dysplasies ectodermiques avec des anomalies des cheveux, des dents et des ongles telles que:
  - ➢ Le syndrome de Clouston (dysplasie hidrotique),
  - ➢ **Le syndrome tricho-dento-osseux.** (cf. « DLX3 et le syndrome tricho-dento-osseux », p266).

- ✓ Les dysplasies ectodermiques avec des anomalies des cheveux et des dents. (9, 147)

4.1.1.2.3.2 Les dysplasies ectodermiques hypohydrotiques/anhydrotiques :

La dysplasie ectodermique hypohydrotique/anhydrotique (DEA ou DEH) est la plus fréquente des dysplasies ectodermiques même si elle reste **rare** avec une incidence de 1/10000 à 1/100000 naissances.
Elle est le plus souvent familiale mais des cas sporadiques existent.

C'est une maladie génétique congénitale grave caractérisée par une morphogenèse anormale des structures d'origine ectodermique qui résulte en **une hypodontie ou une anodontie**, une **hypotrichose ou une alopecie**, une **hypohidrose ou une anhidrose,** comme des anomalies des ongles, et ce, à des degrés variés.
Le phénotype varie considérablement d'un cas à l'autre.

En dehors de ces principaux signes, d'autres symptômes ou complications existent tels que des anomalies de la peau, des yeux, des os, des malformations faciales, une baisse des défenses immunitaires, un retard mental.
Là aussi, ces signes varient entre les différents patients affectés y compris à l'intérieur d'une même famille.

La capacité réduite ou abolie de régulation de la température du corps par la transpiration peut conduire à une **hyperthermie** mettant la vie de l'individu en danger, spécialement chez le jeune enfant non diagnostiqué pour cette maladie. (80, 93)

4.1.1.2.3.2.1 Rôles de la voie de signalisation EDA/EDAR dans l'odontogenèse chez la souris :

Chez la souris, *Tabby* (homologue d'EDA1) est exprimé dans l'épithélium oral et dans l'épithélium externe de l'émail pendant le développement dentaire.
Alors que *Downless* (homologue du récepteur d'EDA1 : EDAR) est exprimé en premier dans l'épithélium oral puis est restreint au nœud d'émail et régule le développement cuspidien. (cf. « Les placodes dentaires », p73 et « Le rôle prolifératif du noeud d'émail », p87)

Chez la souris avec des mutations de *Tabby*, le nœud d'émail est plus petit et l'expression de gènes marqueurs nécessaires à son activité de signalement (SHH, FGF4, BMP4, WNT10) est faible.

Au lieu de cela, les mutations de *Downless* conduisent à un échec du développement du nœud d'émail qui apparaît sous forme d'une bande allongée de cellules désorganisées bien que l'activité signalétique soit maintenue.

La voie de signalisation EDA/EDAR a donc un rôle dans **l'organisation du nœud d'émail** comme centre de signalisation et dans la morphogenèse dentaire tout particulièrement dans **le modelage des cuspides**. (80)

4.1.1.2.3.2.2 Cascade signalétique EDA/EDAR : réaction en chaîne :

EDA1, EDAR, XEDAR, EDARADD et NEMO sont les membres d'une cascade signalétique importante pour que la transcription de gènes cibles ait lieu. (voir la description de la cascade signalétique EDA/EDAR dans « Les gènes de réseaux de signalisation codant pour des molécules signal », p37)
En cas d'absence de l'une ou l'autre de ces protéines, c'est tout le processus qui en souffre.

4.1.1.2.3.2.3 Gènes de la voie de signalisation EDA/EDAR mis en cause dans la maladie :

Cinq gènes différents peuvent être à l'origine d'une dysplasie ectodermique **anhydrotique/hypohydrotique : EDA1, EDAR, XEDAR, EDARADD et NEMO**, dont trois sont situés sur le chromosome X (EDA1, XEDAR et NEMO).

80% des dysplasies ectodermiques hypohydrotiques sont liées à l'X et mettent en cause l'EDA1.

Des formes autosomique récessive et autosomique dominante ont aussi été trouvées mais à des fréquences plus faibles. (143)

4.1.1.2.3.2.3.1 EDA1 :

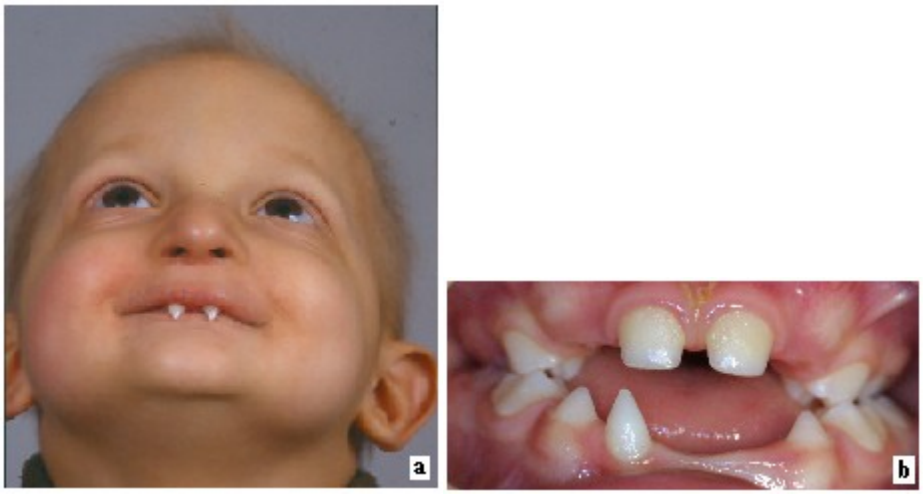
- Le gène EDA1 est un gène de grande taille (12 exons) situé sur le chromosome Xq12-q13.1.
Il code pour 8 isoformes différentes d'**Ectodysplasine**.

- L'Ectodysplasine 1 (isoforme 1) est une protéine de 391 acides aminés qui appartient à la **famille des ligands TNF**. (80)

- A ce jour, plus de 85 mutations différentes du gène EDA1 ont été identifiées. (90)
La dysplasie ectodermique hypohydrotique issue d'anomalies de ce gène est **liée à l'X**. (143)
Elle touche donc **essentiellement les hommes**.

- **Généralement, les garçons malades ont des agénésies concernant la majorité de leurs dents temporaires et permanentes allant jusqu'à l'anodontie associées à des malformations dentaires (dents coniques pour les incisives et canines, taurodontisme pour les molaires)**.

Une taille réduite des dents est également observée.
Cependant, **la présence de dents coniques (surtout pour les incisives et/ou les canines) est le signe pathognomonique de la dysplasie ectodermique hypohydrotique**. (90, 93)



a : photographie du visage d'un patient de 2 ans ½ atteint de dysplasie ectodermique. Notons la présence de deux canines uniques de forme très conique, de cheveux et de sourcils épars.
b : photographie de la dentition d'un patient de 2 ans ½ atteint de dysplasie ectodermique. Notons les agénésies de nombreuses dents et la présence d'incisives maxillaires effilées et de dents mandibulaires de forme conique.[2]

- Les femmes transmettent la maladie, elles sont dites **vectrices car elles ont un risque sur deux de transmettre l'X porteur de l'anomalie** et donc un risque sur deux d'avoir une fille à son tour vectrice de la maladie.

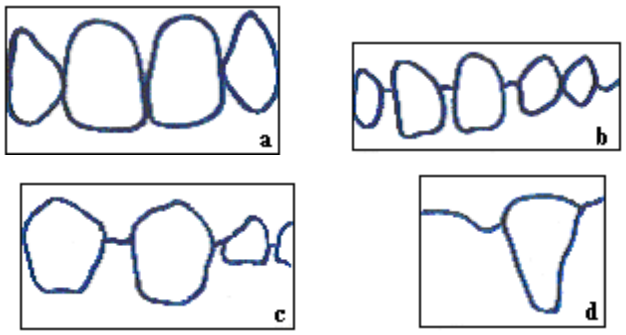
[2] a et b : Pr Christine Frayssé, Chef du département de pédodontie de la faculté de chirurgie-dentaire de Nantes.

Elles ont également un risque sur 2 d'avoir un garçon qui aura reçu l'X porteur de l'anomalie qui lui sera malade.

Leur phénotype dentaire est, en général, moins sévère que celui des hommes qui n'ont pas d'inactivation du X malade.

Elles peuvent présenter **des signes de la maladie à des degrès extrêmement variés** (selon l'inactivation de l'X sain ou de l'X malade) tels que des défauts dentaires, des cheveux plus ou moins éparses, une transpiration réduite.

Les différentes études réalisées ont conclu à une plus haute fréquence **d'agénésies des dents permanentes**, de **diminution de la taille des dents,** de **dents coniques ou effilées** et de **taurodontisme** chez les femmes hétérozygotes que dans la population générale. (80, 90)



Dessins en vue vestibulaire d'incisives maxillaires montrant différents degrés de dents effilées chez des patients présentant une hypodontie. a : forme normale, b : forme peu effilée, c : forme modéremment effilée, d : forme conique.
D'après Brook et coll., 2002.

- Une étude réalisée par Lexner et coll., publiée en 2007, permet d'illustrer notre propos.

Elle se base sur les phénotypes dentaires détaillés (à partir d'un examen clinique et d'une radiographie panoramique) de garçons danois présentant une dysplasie ectodermique hyphyrotique et de femmes hétérozygotes pour lesquels la mutation du gène EDA1 fut confirmée par analyse génétique.

Sur les 23 garçons étudiés présentant la maladie, le nombre d'agénésies de dents permanentes allait de 14 à 28 avec une moyenne de 22 dents absentes.

Chez les 36 femmes hétérozygotes, 31 présentaient au moins une agénésie dentaire. Le nombre de ces agénésies allait de 0 à 22 avec une moyenne de 4 dents absentes.

Les dents les plus fréquemment touchées chez ces femmes sont les incisives latérales maxillaires, les incisives centrales et latérales mandibulaires et les prémolaires maxillaires et mandibulaires.
Par ailleurs, 84% avaient des anomalies de la couronne dentaire des incisives (incisives maxillaires effilées et incisives mandibulaires coniques) et 64% un taurodontisme. (90)

Le but de cette étude était d'apporter une aide diagnostique par identification clinique des possibles femmes hétérozygotes.

4.1.1.2.3.2.3.2 EDAR :

- Le gène EDAR se situe sur le chromosome 2q11-q13.
Il code pour le récepteur de EDA1 et appartient à la famille des récepteurs TNF.

Il produit des formes **autosomiques dominantes ou récessives** de DEH dont le **phénotype est identique à la forme liée à l'X**.



Photographie de la denture d'une fillette de 5 ans atteinte de dysplasie ectodermique hypohydrotique autosomique dominante (mutation de EDAR). Notons la présence de dents coniques et l'absence de nombreuses dents. *Lind et al., 2006.*

Les femmes et les hommes peuvent être touchés indifféremment. (80)

4.1.1.2.3.2.3.3 EDARADD :

- Le gène EDARADD se situe sur le chromosome 1q42.2-q43.

- Une forme autosomique récessive de DEH a été trouvée pour une mutation d'EDARADD. (93)

4.1.1.2.3.2.3.4 NEMO :

- Le gène NEMO est situé sur le chromosome Xq28.

- Il est à l'origine d'une forme récessive liée à l'X de DEH accompagnée d'une immunodéficience.
Les enfants atteints de cette maladie ont rapidement des infections sévères rares (bactéries pyogéniques).
Plus de la moitié des malades meurent de ces infections. (132)

Parfois, le phénotype dentaire est le seul signe clinique observable (pas d'anomalies des cheveux ni des glandes sudoripares).
L'observation de garçons présentant des infections rares et des incisives coniques et/ou une hypodontie, devrait conduire à rechercher une mutation du gène NEMO ; même si ces patients ne présentent qu'un seul signe de la triade classique hypotrichose/hypohydrose/hypodontie. (82)



Photographie de la denture d'un garçon de 5 ans présentant des infections rares (mutation du gène NEMO). Notons les quatre incisives temporaires inférieures de forme conique. *Ku et coll., 2005.*

4.1.1.2.3.2.3.5 Remarques :

Certaines mutations de NEMO conduisent à un autre type de dysplasie ectodermique, **l'incontinentia pigmenti.**
C'est une maladie dominante liée à l'X, létale chez l'homme.
Elle se déclare, chez la femme hétérozygote, par des anomalies de la peau, des yeux, du système nerveux central et des **dents.** (132)

Des anomalies dentaires sont observées dans 90% des cas, caractérisées par une **oligodontie, un retard d'éruption, des défauts de l'émail, des dents de forme conique ou effilée**. Les dents temporaires et permanentes sont affectées. (95)

4.1.1.2.3.2.3.6 Cas particulier d'une mutation de EDA associée une hypodontie comme signe unique de DEH :

Une famille mongole présente des hypodonties avec une transmission **récessive liée à l'X**.

Les membres affectés de la famille ne présente aucun des autres signes de la dysplasie ectodermique hypohydrotique.

Une mutation faux-sens dans l'exon 1 du **gène EDA** a été trouvée chez tous les hommes affectés et les femmes vectrices.
Elle résulte en un changement d'acide aminé au codon 65 (Arg65Gly), conduisant à l'un des mécanismes suivants : une altération de la structure de l'Ectodysplasine, un clivage protéolytique anormal, un gain de fonction du à un nouveau site d'interaction ou un problème d'interaction avec le récepteur EDAR.

On observe chez les membres affectés de la famille l'**absence de dents temporaires et permanentes.**
Le phénotype dentaire chez les hommes va de 14 à 29 dents permanentes absentes (oligodontie).
Ces patients ont, en général, leurs premières molaires permanentes mais ont **tous des agénésies des incisives inférieures et presque tous des agénésies des incisives latérales maxillaires**.
Une femme est symptomatique puisqu'il lui manque 6 dents (4 incisives mandibulaires et 2 incisives latérales maxillaires).
Une inactivation biaisée (au lieu d'une inactivation au hasard) du chromosome X portant le gène EDA sain aurait augmenté la proportion de protéines mutées chez cette femme.
Les autres femmes vectrices ne présentent aucune agénésie dentaire.
Par ailleurs, tous ont des cheveux, une peau et des ongles normaux.

Même si cette famille a hérité d'une oligodontie liée à l'X, sans anomalies d'autres organes ectodermiques, l'étude génétique est compatible avec une dysplasie ectodermique hypohydrotique liée à l'X par mutation du gène EDA1. Les auteurs pensent donc que **l'oligodontie unique pourrait être un sous-type phénotypique de la dysplasie ectodermique hypohydrotique liée à l'X**. (155)

Remarque :
En 2007, Tarpey et coll. ont publié le cas d'une famille Indienne présentant une hypodontie de transmission **dominante liée à l'X** avec une mutation dans l'exon 8 du gène EDA1 résultant en la substitution d'un seul acide aminé.
Cette substitution ne perturberait que partiellement la fonction de l'éctodysplasine avec pour unique résultat un phénotype dentaire.

Le phénotype est moins sévère que précédemment et touche principalement les incisives.
La majorité des patients présentent des **agénésies de toutes les incisives mandibulaires, toutes les incisives latérales maxillaires et les incisives centrales maxillaires dans certains cas**. Les dentures temporaires et permanentes sont touchées. (156)

Il s'agit donc du deuxième cas d'hypodontie liée à l'X par mutation du gène EDA1.

4.1.1.2.3.2.4 Conclusions :

Dans le cas d'une mutation du gène EDA1 avec une transmission liée à l'X, les garçons sont en général gravement atteints et il est important de reconnaître cette affection précocement pour éviter les accidents d'hyperthermie ainsi que pour offrir à ces patients des soins néonataux et pédiatriques.

Une fois le diagnostic établi, les investigations familiales sont nécessaires pour déterminer s'il s'agit d'une forme familiale ou d'un cas sporadique.
Dans les formes familiales, les femmes vectrices seront recherchées et informées du risque de transmission de la maladie (conseil génétique).

- Les chirurgiens dentistes sont souvent les premiers à identifier les femmes potentiellement hétérozygotes. Ils ont un rôle important dans le dépistage **des femmes vectrices** pour lesquelles le phénotype dentaire peut-être le seul signe de la maladie.

Il est important d'établir quels marqueurs cliniques ces cliniciens peuvent utiliser pour diagnostiquer cliniquement ces femmes à un âge précoce.

<u>Des dents de forme conique ou effilée avec des agénésies dentaires (même 1 ou 2 dents) ou sans agénésies dentaires</u> ainsi qu'une microdontie doivent alerter le praticien qui adressera la patiente et sa famille à un généticien.
Elles pourront ainsi bénéficier d'un conseil génétique et, si nécessaire, d'un diagnostic prénatal.
Car, l'information aux familles est très importante, en particulier sur le mode de transmission de la maladie.
Le vécu de chaque personne est différent, la réaction par rapport à un mode de transmission lié à l'X ou autosomique sera également différente. (114)

Un mode de transmission lié à l'X ne signifie pas forcément un sentiment de cupabilité pour les femmes vectrices. En effet, il n'y a pas de notion de consanguinité ni de culpabilité par rapport à la rencontre avec le père des enfants.

- Un diagnostic précoce de la maladie permet également des soins dentaires précoces.

Actuellement, les soins dentaires représentent le seul domaine où l'on peut réellement intervenir (on ne peut par exemple pas implanter de cheveux).
Des **prothèses dentaires** dès l'âge de 2-3 ans permettront d'améliorer la mastication réduisant les déficits staturo-pondéraux courants chez ces enfants.
De plus, ces prothèses améliorent l'élocution et l'esthétique, ce qui contribue à augmenter l'estime de soi et donc à améliorer l'intégration sociale.

Enfin, plus les prothèses seront posées précocement, mieux elles seront acceptées par l'enfant.

Aucun consensus thérapeutique n'est établi concernant l'implantation.
Mais, certains pays tels que la Suède implantent déjà ces enfants dans la région symphysaire dès l'âge de 7 ans.
En France, les premiers implants chez des enfants malades, sous protocole rigoureux, seront posés très prochainement. (113)

4.1.1.2.4 Molécules signal et facteurs de croissance :

4.1.1.2.4.1 TGFα :

TGFα est un facteur de croissance exprimé au cours du développement crânio-facial.

Les souris TGFα KO (-/-) présentent, entre autres, des anomalies de la peau et des yeux mais elles n'ont pas d'anomalies dentaires.

Pourtant, Vieira et coll., en 2004, montrent une **association entre les agénésies dentaires isolées et le gène codant pour le facteur de croissance TGFα** dans une étude qui portait principalement sur quelques agénésies d'incisives et de prémolaires dans une **population Brésilienne** réputée éthniquement diverse.

En particulier, ils suggèrent que le TGFα pourrait jouer un rôle dans les cas d'agénésies dentaires incluant **des incisives**.

De même, TGFα a été associé, comme Msx1, aux fentes labiales/palatines. (169)

TGFα aurait donc un rôle dans les agénésies dentaires chez l'Homme.

4.1.1.2.4.2 SHH et syndrome de l'incisive centrale maxillaire médiane unique :

4.1.1.2.4.2.1 SHH :

Le gène SHH est localisé sur le chromosome 7q36.
(voir les multiples rôles de SHH notamment dans « Les placodes dentaires », p72 ; « Le bourgeon dentaire », p75 ; « Le nœud d'émail primaire », p79).

La souris KO (-/-) pour SHH présentent des défauts du tube neural, du système nerveux central et des membres et des anomalies des structures médianes du corps telles que de sévères malformations cranio-faciales.
Concernant le développement dentaire, une inhibition du signal SHH à J10,5, chez la souris, provoque un arrêt du développement dentaire ; de même une souris KO pour SHH à J12,5 présente une diminution de la taille du bourgeon en développement.
Ces expériences prouvent le rôle crucial de la molécule signal SHH dans le développement dentaire.

Des mutations faux-sens dans le gène SHH seraient associées au syndrome de l'Incisive Centrale Maxillaire Médiane Unique (ICMMU).

D'autres anomalies chromosomiques concernant les chromosomes 18, 22 et 47 ont aussi été associées au syndrome ICMMU. (48)

4.1.1.2.4.2.2 Définition du syndrome de l'Incisive Centrale Maxillaire Médiane Unique et descriptions cliniques :

L'incidence de cette maladie est de 1 pour 50000 naissances.

Le syndrome de l'incisive centrale maxillaire médiane unique est une anomalie du développement qui implique les **structures médianes** de la tête (os crâniens), les maxillaires (et leur arcade dentaire), les voies aériennes nasales et parfois le cerveau, mais aussi d'autres structures médianes du corps.

- **L'incisive** médiane unique impliquée dans ce syndrome diffère de l'incisive centrale maxillaire droite ou gauche normale puisque **la couronne est de forme symétrique**. De plus, elle se développe et fait son éruption **précisément au milieu de l'arcade dentaire maxillaire à la fois dans les dentures temporaire et permanente.**

La description de la **forme** et de la **position uniques** de cette dent est importante car elle est à différencier d'une simple agénésie d'incisive centrale maxillaire.

Il est donc nécessaire de spécifier les termes suivants :

- Incisive Centrale : la dent concernée est bien une incisive centrale malgré sa forme particulière et non pas une dent surnuméraire (mésiodens),
- Maxillaire : cette caractéristique dentaire n'a lieu qu'au niveau de la denture maxillaire,
- Médiane : la dent est précisément présente sur la ligne médiane de la face.

  Une seule incisive centrale présente d'un côté ou de l'autre de la ligne médiane signifie que l'incisive controlatérale a été perdue à la suite d'une traumatisme, d'une infection ou que le germe dentaire n'a pas continué son développement,
- Unique : la dent existe comme unique incisive centrale maxillaire.



Photographie d'une incisive centrale maxillaire médiane unique.
Piette et Golberg, 2001[3].

Il ne faut pas la confondre avec :

- le mesiodens qui est une dent surnuméraire de forme conique, faisant son éruption d'un côté ou de l'autre de la ligne médiane et uniquement présente au niveau de la denture permanente.
- ni avec la fusion d'une incisive centrale temporaire et/ou permanente avec une dent surnuméraire.

[3] Cette illustration est issue de l'ouvrage : « La dent normale et pathologique » de E. Piette et M. Goldberg. Copyright De Boeck & Larcier, 2001.

L'ICMMU semble être le résultat de l'assemblage des deux moitiés distales des incisives centrales maxillaires droite et gauche au niveau de la ligne médiane, par apposition et fusion des bourgeons dentaires.

Remarque : l'existence de ce phénomène est possible puisque les incisives maxillaires sont localisées sur le prémaxillaire qui est un os unique et médian.

- **L'ICMMU peut être l'unique trait observable du syndrome**. Mais, **la présence de cette incisive peut aussi prédire d'autres anomalies et en particulier, une anomalie grave, l'holoprosencéphalie (association la plus souvent décrite avec l'ICMMU).**

Cette malformation entraîne des anomalies du visage, plus ou moins importantes (cyclopie) et un retard intellectuel est très souvent présent.
Dans la majorité des cas, l'holoproencéphalie est une maladie distincte qui apparaît en l'absence de l'ICMMU.

Par ailleurs, une atrésie choanale (**anomalie nasale**) est présente dans presque tous les cas et une **petite stature** est observée chez la moitié des enfants.
D'autres anomalies communes sont associées au syndrome telles qu'une légère incapacité intellectuelle, une affection cardiaque congénitale, des fentes labiales et/ou palatines, et d'autres anomalies sont moins fréquentes telles qu'une microcéphalie, un strabisme convergent, un hypothyroïdisme.

Les trois traits majeurs présents dans la plupart des cas (hormis l'incisive) sont : **une anomalie nasale, une holoproencéphalie et une petite stature**.

Le syndrome a été appelé syndrome de « l'incisive centrale maxillaire médiane unique» car les autres traits précédemment décrits ne sont pas nécessairement présents dans tous les cas contrairement à l'incisive centrale unique.

- L'ICMMU pourrait apparaître dans plusieurs circonstances:
- soit elle apparaît en tant que composant intégral de l'holoproencéphalie sévère,
- soit elle apparaît chez certains patients d'une famille touchée de façon dominante par une holoprosencéphalie d'expressivité variable avec une pénétrance incomplète,

- soit il s'agit d'une anomalie ayant lieu dans le cadre d'affections non liées à l'holoproencéphalie,
- soit, plus rarement, elle apparaît en tant que trait isolé dominant en rapport avec une mutation de SHH. (48)

4.1.1.2.4.2.3 Diagnostic :

Lorsqu'un enfant présente ce syndrome, on peut découvrir une histoire familiale de certains ou de tous les traits du syndrome, particulièrement une petite stature, une obstruction nasale, un souffle cardiaque ou un retard d'apprentissage.

Le diagnostic peut être fait ou prédit :

- en prénatal (malformations),
- à la naissance du fait d'une alvéole maxillaire proéminente au niveau de l'ICMMU donnant une forme caractéristique à la lèvre supérieure avec un philtrum indistincte,
- ou lors de **l'éruption de l'ICMMU vers huit mois**. (48)

4.1.1.2.4.2.4 ICMMU et risque d'holoproencéphalie dans la descendance :

L'ICMMU a longtemps été considérée comme un facteur de risque d'holoproencéphalie pour les générations suivantes.
Elle est également considérée comme une des malformations les moins sévères dans le spectre des signes cliniques de l'holoproencéphalie autosomique dominante.

Le risque actuel d'holoproencéphalie dans la descendance d'un individu avec une ICMMU n'est, à ce jour, pas clairement établi mais l'ICMMU devrait être considérée comme une possible annonciatrice d'holoproencéphalie. (48)

4.1.1.2.4.2.5 Cas d'une mutation de SHH et diagnostic prénatal d'holoproencéphalie:

Dans la littérature, un cas a été rapporté d'une mère avec une **ICMMU et un léger rapprochement des yeux** (hypotélorisme) pour lequel un test génétique a permis l'identification d'une mutation spécifique du gène SHH.
Cela a permis un diagnostic prénatal d'holoproencéphalie dans la famille.

Beaucoup de questions à propos de ce syndrome reste en suspens, en particulier concernant la base génétique du phénotype ICMMU. (48)

4.1.1.2.5 Autres loci impliqués dans les agénésies dentaires :

4.1.1.2.5.1 Le locus 10q11.2 et la déficience He-Zhao :

- Cette affection a été décrite dans une parenté du Nord-Ouest de la Chine de 328 membres sur 6 générations.
52 des 328 membres de la famille sont affectés par des agénésies dentaires.

Le nombre de dents permanentes absentes est très variable atteignant même la denture complète.
La denture temporaire n'est pas touchée. Les agénésies des troisièmes molaires, des secondes prémolaires et des incisives latérales maxillaires sont les plus courantes.

- Le mode d'hérédité est autosomique dominant avec une pénétrance estimée à 88% et une expressivité très variable.

- Le locus 10q11.2 est associé à l'anomalie et correspond à plusieurs gènes candidats. Des recherches sont conduites pour y détecter des mutations. (80)

4.1.1.2.5.2 Le locus 16q12.1 et l'hypodontie autosomique récessive :

Une famille pakistanaise hautement consanguine est caractérisée par des agénésies dentaires avec une expressivité variable.

L'hypodontie, dans cette famille, est associée au développement anormal de presque toutes les dents restantes avec des malformations des couronnes dentaires, une absence de développement radiculaire, des hypoplasies de l'émail et un défaut d'éruption.

Le locus 16q12.1 responsable a été localisé mais le gène en cause reste non identifié. (80)

4.1.1.2.5.3 Le locus 1q et le syndrome de van der Woode :

Ce syndrome se caractérise par des **agénésies des incisives centrales et latérales, des canines et/ou des prémolaires dans 20 à 40% des cas** en dehors des typique dépressions ou fistules de la lèvre inférieure et de **fentes labiales, palatine ou labio-palatine**.

La découverte du gène défectueux à l'origine du syndrome de van der Woode se situe sur le chromosome 1q32-q41.

Cette information pourrait offrir un **gène candidat** intéressant pour les formes isolées d'agénésies dentaires localisées sur un **segment plus antérieur de la denture**. (80, 168)

4.1.1.3 Echecs dans la recherche de mutations pour les formes d'agénésies dentaires non-syndromiques:

Mostowska et coll., en 2003, étudient 25 familles avec des formes familiales ou sporadiques d'**oligodonties** de dents permanentes.
L'objectif de cette étude est de chercher des mutations dans MSX1 ou PAX9.
Chez 24 des 25 familles, aucune mutation de MSX1 ou de PAX9 n'est détectée.
D'autres échecs ont été observés pour les **hypodonties** où aucune mutation, ni dans MSX1 ni dans PAX9 n'a été trouvée. (43, 110)

L'étude de Gerits et coll., en 2006, basée sur 8 patients affectés par une **oligodontie** sévère, ne rapporte **pas non plus de mutations de PAX9, MSX1 ou AXIN2**.
Ce qui signifie que la cause de ces oligodonties chez ces patients doit être recherchée ailleurs.

Considérant le nombre relativement petit de mutations rapportées de PAX9, MSX1 et AXIN2, **la contribution génétique à l'oligodontie est probablement beaucoup plus hétérogène que ce que l'on attendait**. (43)
On peut déduire de cela que les gènes impliqués dans l'oligodontie, qu'il reste à découvrir, sont peut être des gènes impliqués non seulement dans le développement dentaire mais aussi dans le développement ou la régulation d'autre organes.
Ainsi, on pourrait s'attendre à observer des syndromes plus ou moins graves en rapport avec ces oligodonties.

4.1.1.4 Discussions :

1°- Limites de la transposition denture de souris à denture humaine :

Chez la souris, des études génétiques et moléculaires ont fourni la preuve de l'existence d'un **code homéobox odontogénique.**

Cependant, il existe des différences entre les dentures de souris et d'Homme.
Chez l'Homme, deux dentures se succèdent, une denture temporaire et une denture permanente alors que la denture de souris est monophyodonte, c'est à dire qu'il n'existe qu'une seule poussée dentaire.

- Chez la souris hétérozygote (+/-) pour une délétion de PAX9 ou de MSX1, aucune anomalie du développement dentaire n'a été observée.
Pax9 et Msx1 n'apparaissent donc pas être dosage-dépendants chez la souris. (111)
Chez l'Homme, toutes les agénésies dentaires impliquant des mutations de PAX9 ou de MSX1 ont été retrouvées à l'état hétérozygote (excepté dans une famille consanguine pakistanaise).
Il est donc supposé que **de hautes doses de Pax9 et de Msx1 sont nécessaires au modèle plus complexe de la denture permanente de l'Homme**. (86, 102)

- D'autre part, on observe des différences entre la souris et l'Homme concernant le phénotype dentaire obtenu pour des mutations de MSX1 et PAX9, comme le montre le tableau ci-dessous :

	Souris	Homme
MSX1	**Agénésies de toutes les dents** (absence de développement incisif et arrêt du développement molaire au stade de bourgeon)	**Agénésies des 2ndes prémolaires et des 3èmes molaires** (le plus fréquemment)
PAX9	**Agénésies de toutes les dents** (arrêt au stade de bourgeon)	**Agénésies des molaires** (le plus fréquemment)

Cela reflèterait le rôle de facteurs d'expression différents et un modèle dentaire différent entre les Hommes et les souris.

Les gènes qui donnent lieu au modèle complexe de la denture humaine ne sont probablement pas identiques à ceux du modèle plus simplifié chez la souris. (32, 42, 111)

2°- Les études insistent fortement sur l'importance de **MSX1 et PAX9** dans le développement dentaire et suggèrent que les mutations dans ces gènes sont responsables d'un **modèle spécifique d'agénésies dentaires**. (111)

Cependant, à ce jour, seul un nombre limité de mutations de MSX1 et PAX9 associées à des **hypodonties sévères (oligodonties)** ont été rapportées chez l'Homme. (109)
- A partir de ces informations, on peut suggérer que des mutations dans les gènes MSX1 et PAX9 devraient être cherchées dans **les régions de régulation ou introniques** qu'il est nécessaire de caractériser. (169)

-De plus, le développement dentaire est un processus très complexe qui implique de nombreux acteurs.
Des échecs dans la recherche de mutations de MSX1, PAX9 ou AXIN2 dans les familles avec des oligodonties indiquent clairement que **d'autres facteurs de transcription tels que Dlx1, Dlx2, Lef1, Pitx2, Lhx6 et Lhx7 ou d'autres gènes codant pour des facteurs diffusibles tels que BMP4 et FGF8 ou TBP affecteraient la distribution de la denture**. (110, 166)

- De même pour les agénésies de quelques dents, aucune mutation n'a été trouvée dans MSX1, PAX9 ou AXIN2.

Les mutations de MSX1, PAX9 et AXIN2 ne sont probablement pas la cause d'hypodonties d'incisive/prémolaire dans lesquels une ou deux dents sont absentes.

Basé sur ces évidences, il semble possible que, à la fois, les hypodonties et les oligodonties sont des **affections hétérogènes engendrées par plusieurs gènes défectueux indépendants qui agissent seuls ou en combinaison avec d'autres gènes**. (18, 111, 168)

Remarque :
Bien que ces formes d'oligodonties familiales associées aux mutations de PAX9 ou MSX1 soient relativement rares, les analyses de la fonction de ces gènes dans le développement dentaire pourraient aider à la compréhension des formes les plus communes. (166)

3°- Polymorphismes et facteur de risque :

Un polymorphisme de MSX1, deux polymorphismes de PAX9, trois polymorphismes de AXIN2 et une association avec TGFα ont été découverts en rapport avec des agénésies dentaires.

Ces **polymorphismes associés à des hypodonties** apportent un nouvel éclairage sur l'étiologie des agénésies dentaires sélectives suggérant que non seulement des mutations mais aussi des polymorphismes de gènes candidats principaux pourraient être un **facteur de risque** de cette anomalie.

Et en particulier, il est possible que **ces polymorphismes communs de gènes pour lesquels des mutations provoquent des agénésies dentaires sévères puissent contribuer significativement à la cause des hypodonties familiales communes**. (109, 85)

4°- Variabilité phénotypique :

On peut observer un large panel de dents absentes malgré le fait qu'un phénotype typique puisse être défini pour chaque défaut génétique connu.
La variabilité phénotypique observée à l'intérieur d'une même famille prouve que d'autres facteurs modulent les défauts de gènes impliqués dans les agénésies dentaires comme les **gènes modifiants**.
Sachant que chaque personne d'une même famille possède différents **variants allèliques de ces gènes modifiants**, le résultat phénotypique sera unique.

Enfin, il ne faut pas négliger l'importance des **facteurs épigénétiques**, influencés par des **facteurs environnementaux**, comme source de diversité phénotypique.
Tous ces facteurs altèrent le modèle d'expression et le champ d'action des gènes.
C'est ce qui pourrait expliquer les différents résultats phénotypiques dans ces familles.

Par ailleurs, certains chercheurs considèrent les altérations dans la taille telles que la réduction du diamètre mésio-distale et dans la forme telles que la forme effilée de certaines dents comme une **variation dans l'expression des gènes mutés**.
Les effets de gènes modifiants ou de facteurs épigéniques pourraient donc aussi expliquer cette variation. (80, 148)

5°- Gène et environnement :

Que la pathologie soit ou non exprimée dépend de l'environnement auquel l'individu est soumis, autant que de l'intégration du gène particulier dans le réseau génétique.
La question n'est pas de savoir si un caractère est déterminé génétiquement ou sous la dépendance de l'environnement mais **dans quelle mesure l'environnement et les gènes sont responsables et comment ils interagissent l'un avec l'autre.**

Grâce aux progrès scientifiques sur la génétique, on prévoit de nouvelles perspectives sur **l'interaction mutuelles des gènes et entre les gènes et l'environnement**.

De plus, la discordance entre jumeaux monozygotes est extrêmement instructive pour déterminer la relation génotype/phénotype ainsi que le **rôle des facteurs épigénétiques**. (19)

Qu'en est-il des agénésies dentaires isolées sporadiques?
L'origine génétique de cette forme d'hypodontie la plus commune reste encore inconnue. (126)
Y'a t-il réellement un facteur génétique sous-jacent à cette anomalie non familiale?
S'agit-il d'une variation minime normale du nombre de dents chez l'Homme?
Les facteurs épigénétiques devront être étudiés pour connaître leur rôle comme source de diversité phénotypique, en particulier concernant la variation du nombre de dents chez l'Homme.

6°- Réduction du nombre de dents chez l'Homme ? :

Les dents sont un des modèles les plus importants d'observation des changements évolutionnaires entre les espèces.

Pour certains auteurs, l'hypodontie (en particulier des troisièmes molaires) serait un signe de l'Evolution.
Pour d'autres, l'hypodontie serait un variant normal et l'absence de quelques dents serait représentative d'une certaine diversité observée chez l'Homme.

- Les familles porteuses d'une **mutation de PAX9** ont comme seul signe clinique des agénésies dentaires. C'est l'inverse de la pléiotropie (un allèle induit plusieurs effets phénotypiques).

C'est ce qui expliquerait les **grands et rapides changements dans le nombre de dents** qui ont eu lieu pendant l'Evolution de certaines espèces de mammifères. (126)
D'autre part, un certain polymorphisme de PAX9 provoquerait l'agénésie congénitale des troisièmes molaires.

Pour certains auteurs, le nombre réduit de molaires serait un avantage dans une perspective d'Evolution chez l'Homme.

- Avant le changement de nourriture et de style de vie depuis la découverte du feu et du développement des ustensiles de cuisine, les troisièmes molaires auraient été essentielles pour la survie des premiers hominidés.
- Depuis, elles sont devenues non seulement moins fonctionnelles mais aussi une **importante cause de morbidité** pour les Hommes modernes.

Les arcades dentaires se sont réduites au cours de l'Evolution des hominidés.
En conséquence, les dents de sagesse sont fréquemment incluses ou mal positionnées les empêchant d'atteindre une position fonctionnelle.
De plus, du fait qu'elles soient plus difficiles à nettoyer et à maintenir saines, les troisièmes molaires enclavées ou mal positionnées sont donc également plus sujettes aux infections, aux lésions carieuses, aux kystes et peuvent provoquer la destruction de l'os et des dents adjacentes.

Ces problèmes conduisent certains auteurs à émettre l'hypothèse d'une complète élimination des dents de sagesse, à terme, chez l'Homme.
Des études afin de stopper intentionnellement la croissance de ces dents ont même été entreprises pour une possible application clinique. (125)

- Cependant Granat, a une autre vision sur l'évolution de nos dents.

Les Hominidés sont des Primates et donc des mammifères placentaires.
Les hominidés sont divisées en deux grands groupes : les Australopithèques et le genre Homo (habilis, erectus, néanderthal et sapiens).
Tous les Hommes actuels appartiennent à la même et unique espèce, l'Homo sapiens.

Nous serions les représentants actuels d'une lignée qui suivrait sa propre voie depuis au moins 4 milliards d'année.

La réduction de la formule dentaire, chez les Placentaires et les Primates a touché principalement les incisives, les prémolaires, voire la canine mais pas les molaires.

Pourtant les agénésies des dents de sagesse, surtout mandibulaires, sont souvent considérées comme un signe d'Evolution.
Comme au cours de l'Evolution, le nombre de dents s'est réduit et que chez les Primates certaines dents ont disparus, on considère volontiers que ces agénésies

témoignent d'une micro-évolution qui débouchera sur un Homme à formule dentaire réduite.

Pourtant, **ces agénésies**, qui en fait touchent plus ou moins toutes les dents, **se rencontrent aussi sur des Hominidés fossiles**.

On a l'habitude de dire que la fréquence des agénésies de dents de sagesse augmente, mais **rien n'est scientifiquement prouvé**.

Elle est plus élevée que celles des autres dents certes, mais depuis quand ? Personne ne le sait. Aujourd'hui les agénésies sont mieux décelées et mieux recensées qu'autrefois grâce aux radiographies quasi systématiques, au suivi médical des patients et au développement de l'orthodontie.

L'Histoire naturelle des dents humaines nous a montré :
que la formule à 3 molaires, donc la présence de dents de sagesse, est très stable et représente même un caractère de mammifère placentaire.
que la formule à 32 dents des Primates avait déjà traversé 35 m.a. Il est donc fort probable que l'espèce humaine l'aura encore longtemps.

4.1.1.5 Conclusions :

- Les agénésies dentaires, surtout dans leur forme la plus sévère, représentent un problème de santé public, ils peuvent engendrer à la fois des **dysfonctions** de l'élocution, de la mastication, de l'occlusion, de la déglutition, un déficit de croissance des processus alvéolaires et des problèmes esthétiques. (148, 169)

Les agénésies dentaires multiples ont un effet dramatique sur la santé bucco-dentaire et par conséquent sur la **qualité de vie**.
Par ailleurs, elles imposent des charges financières et émotionnelles sur les patients affectés et leurs familles.

Le traitement valable aujourd'hui, surtout pour les oligodonties, reste compliqué, impliquant plusieurs spécialistes et des plans de traitement longs. Cela provoque un stress important pour les patients.
La prise en charge **pluridisciplinaire** des patients sévèrement touchés peut requérir un orthodontiste, un chirurgien-dentiste, un chirurgien maxillo-facial et, de plus en plus, un généticien. (42, 87)

- **Des familles supplémentaires** avec des hypodonties ou des oligodonties vont être analysées pour améliorer notre **compréhension de la corrélation génotype/phénotype**. (42)

- Msx1, Pax9, Axin2 et TGFα nécessitent de plus amples recherches *in vivo* et *in vitro* afin d'expliquer l'hétérogénéité phénotypique observée et pour mieux comprendre l'implication de ces gènes dans le développement des dents.
Ces études devront porter plus d'attention sur les **interactions entre Pax9 et Msx1 et avec d'autres gènes**. (43)

- De même, **les études d'association entre polymorphismes et hypodontie** pourraient aider à comprendre les mécanismes moléculaires responsables des variations phénotypiques qui ont lieu chez certaines populations distinctes ou groupes éthniques. (126)

- Enfin, **l'étude de cas familiaux et sporadiques d'agénésies dentaires** est essentielle pour **la découverte de nouvelles mutations de gènes** provoquant ces anomalies. (80)

A travers un examen minutieux, **le chirurgien-dentiste** est le premier à pouvoir identifier une hypodontie chez un patient. Il recherchera la même affection chez les autres membres de la famille.
Puis, il pourra diriger le patient et sa famille vers un généticien moléculaire de façon à faciliter l'identification du gène en cause.

De plus, le chirurgien-dentiste a un rôle d**'explication** des agénésies aux familles. (117)

- La découverte de gènes qui prennent part au développement dentaire et l'identification de mutations responsables de malformations crânio-faciales nous permettent de commencer à comprendre l'étiologie et les mécanismes pathogéniques de ces maladies. (80)

- **De plus, le chirurgien dentiste doit rester vigilant. Des agénésies dentaires multiples mais surtout des dents de forme conique peuvent être un signe d'appel de syndromes.**

Le praticien devra alors chercher à savoir, à travers quelques questions simples, si d'autres membres de la famille possède le même type d'anomalies ou sont porteurs d'un syndrome.
Si cela n'a jamais été fait, il faudra ensuite adresser le patient et sa famille à un généticien afin de détecter d'éventuels symptômes associés pour établir un diagnostic définitif permettant de donner des conseils génétiques.

- **Une description précise des dents manquantes et anormales dans le cadre de syndromes** impliquant des agénésies dentaires est très utile.

Car, il faut comprendre **l'intérêt d'un diagnostic précoce** d'une affection avant le développement d'un défaut somatique qui pourrait éventuellement être soigné (le glaucome par exemple). (80, 168)
De même, il est important de connaître **le mode de transmission** d'une maladie.
La dysplasie ectodermique est un exemple de maladie de transmission liée à l'X pour laquelle les femmes porteuses d'une mutation donnée ont des signes mineurs de la maladie. On comprend ici tout l'intérêt du dépistage de ces femmes vectrices pour permettre un diagnostic précoce de l'affection afin d'informer et de donner un conseil génétique.

Les chirurgiens dentistes ont donc un rôle très important dans **le dépistage, le traitement et l'explication aux familles** des conséquences des agénésies dentaires. (117)

4.1.2 LES DENTS SURNUMERAIRES :

4.1.2.1 Introduction:

4.1.2.1.1 Définition :

Les dents surnuméraires sont en excès par rapport au nombre normal de l'effectif complet de la denture temporaire ou permanente. (6)

4.1.2.1.2 Epidémiologie :

- Les dents surnuméraires sont présentes dans 0,3 à 3,8% de la population générale.

La population Asiatique semble plus touchée. (81, 120)

- Elles sont plus souvent retrouvées dans la denture permanente et ont lieu plus fréquemment chez les **hommes** que chez les femmes avec un *sex ratio* de 2:1. (6)
L'excès de dents varie en nombre et se présente sous forme **simple** (une dent surnuméraire) **dans 76 à 86% des cas**, double dans 12 à 23% des cas ou multiple dans moins d'1% des cas.
Le ***mesiodens*** (dent surnuméraire située au milieu des incisives centrales) représente à lui seul 47 à 67% des cas de dents surnuméraires.



Photographie d'un *mesiodens.*[4]

L'occurrence des dents **surnuméraires multiples** sans être associées à des maladies systémiques ou à des syndromes est rare. (120)
Nous exclurons dans ce chapitre les odontomes qui sont des tumeurs bénignes d'origine odontogénique.

4.1.2.1.3 Etiologie :

La plupart des cas sont déterminés par une **hérédité multifactorielle**. (6)

4.1.2.1.4 Eruption et complications des dents surnuméraires:

Les dents surnuméraires peuvent faire leur éruption normalement, rester incluses, présenter une position renversée ou ectopique ou un chemin d'éruption anormal.

Le développement de telles dents est susceptible d'induire une variété de complications telles que des encombrements, un retard d'éruption, des diastèmes, des rotations, des lésions kystiques, des résorptions de dents adjacentes, une susceptibilité augmentée à la carie et des parodontites. (6)

[4] Pr Christine Frayssé, Chef du dépatement de chirurgie-dentaire de la faculté de chirurgie dentaire de Nantes.

4.1.2.2 Dents surnuméraires non-syndromiques :

- Cette anomalie se présente au **maxillaire** dans 90 à 98% des cas.

La région antérieure semble être le site de prédilection des dents surnuméraires.
Le second site le plus fréquent est la région située **en distal de la troisième molaire**.

- Elles ont lieu plus fréquemment chez les patients avec une **histoire familiale** pour cette anomalie. (6)

- Dans la littérature, seuls six cas de **la forme familiale non-syndromique** des dents surnuméraires ont été publiés. (120)

- L'étiologie des dents surnuméraires non-syndromiques est ambiguë.

Nous savons que les dents temporaires sont issues de la lame dentaire (cf. « Les placodes dentaires », p72) tandis que les dents permanentes sont issues de l'extension de la lame dentaire avec une orientation linguale par rapport aux dents temporaires (pour les dents successionnelles) ou de la croissance postérieure de la lame dentaire molaire (pour les dents accessionnelles c'est à dire les molaires). (170)

Plusieurs théories et facteurs tentent d'expliquer ce phénomène de dents surnuméraires tels que :

- une altération des processus embryonnaires normaux :

Certains auteurs ont suggéré la possibilité de formation dentaire à partir de restes de cellules épithéliales ou par division des bourgeons dentaires (dichotomie) ou encore par prolifération de la lame dentaire donnant des bourgeons dentaires supplémentaires. (6, 81)

- la progression d'une zone de la lame dentaire à la fin de chaque classe dentaire ;

- l'atavisme : il s'agit d'une théorie qui affirme que les dents surnuméraires sont un retour à une denture primitive ;

- l'hérédité : alors qu'une hérédité autosomique dominante a été suggérée, on trouve une incidence augmentée chez les hommes par rapport aux femmes ; ce qui indique la possibilité d'une hérédité liée au sexe. (81)

Les dents surnuméraires auraient donc un fort composant héréditaire même si le modèle d'hérédité n'est pas clairement défini. (120)
La plupart des cas de dents surnuméraires seraient déterminés par une **hérédité multifactorielle.**

Des gènes mutés pourraient donc être responsables de cette anomalie.

A ce jour, aucune anomalie génétique n'a été trouvée concernant les dents surnuméraires non-syndromiques.
Si on se rapporte à la cascade complexe des gènes et des facteurs de croissance impliqués dans l'acquisition du potentiel odontogène, cela n'est pas étonnant.

4.1.2.3 Dents surnuméraires syndromiques :

Plus de 20 syndromes et maladies du développement sont associés à des dents surnuméraires.

Dans le cadre de syndromes, les dents surnuméraires se présentent surtout à **la mandibule** ; en premier lieu, dans la **région prémolaire** et en deuxièmes lieu, dans la région molaire et antérieure.
De plus, elles sont volontiers **multiples**.

Les dents surnuméraires multiples ont été associées en particulier à la dysplasie cléido-cranienne, au syndrome de Gardner et aux fentes palatines et/ou labiales. (34, 81, 174)

4.1.2.3.1 La dysplasie cléido-cranienne et Runx2:

4.1.2.3.1.1 La dysplasie cléido-cranienne :

La dysplasie cléido-cranienne (DCC) est un désordre **autosomique dominant rare** caractérisé par des **défauts du développement osseux et dentaire**.

Cependant, 40% des cas de DCC apparaissent spontanément sans cause génétique apparente.
La pénétrance de cette maladie est généralement considérée comme complète. (23, 112, 154)

4.1.2.3.1.1.1 Descriptions cliniques :

La DCC est caractérisée par une ouverture persistante ou un retard de fermeture des sutures, une hypoplasie ou une aplasie des clavicules, une petite stature, un retard d'éruption des dents permanentes, des dents surnuméraires et d'autres anomalies squelettiques.
La triade dents surnuméraires multiples, absence complète ou partielle des clavicules, sutures sagittales et fontanelles ouvertes est considérée comme pathognomonique pour le diagnostic de DCC.

Une **considérable variation phénotypique** a été rapportée même à l'intérieur des familles.
Le spectre phénotypique va d'un phénotype peu sévère avec seulement des anomalies dentaires à des patients affectés gravement avec une ostéoporose généralisée. (154, 174)

4.1.2.3.1.1.2 Phénotype oro-dentaire :

- Le palais est souvent profond et des fentes impliquant les tissus durs et mous du palais ont été décrites.
- Les anomalies dentaires sont fréquemment présentes et caractéristiques de la DCC.

Une rétention des dents temporaires avec un retard d'éruption des dents permanentes sont des signes relativement constants.
La perte des dents temporaires commence à la fin de l'adolescence.
Beaucoup de patients se souviennent avoir vécus sans dents pendant quelques années jusqu'à ce que les dents permanentes fassent éventuellement leur éruption.

La situation est compliquée par la présence de **multiples dents surnuméraires** qui forment une **troisième denture plus ou moins complète** représentant l'un des traits les plus frappants de la DCC.
Ces dents surnuméraires ressemblent morphologiquement à leurs analogues normaux.

La <u>combinaison</u> dents temporaires normales, retard d'éruption des dents permanentes et de multiples dents surnuméraires incluses donne pratiquement le diagnostic de DCC. (112)



<u>Photographie de la denture d'un patient âgé de 16 ans atteint d'une dysplasie cléido-crânienne avec un retard d'éruption des dents permanentes</u>.
Piette et Golberg, 2001[5].

En particulier, des dents surnuméraires sont présentes dans la région incisive maxillaire dans 22% des DCC et dans la région molaire dans 5% des cas. (81)

4.1.2.3.1.2 Runx2 :

4.1.2.3.1.2.1 Gène et facteur de transcription Runx2 :

- Runx2 est situé sur le chromosome 6p21.
- Il s'agit d'un **facteur de transcription** qui **contrôle la transcription de beaucoup de gènes liés à l'os ou aux dents**, à travers son site de liaison à l'ADN : le domaine *Runt*.

Il est essentiel pour la morphogenèse dentaire ainsi que pour la différenciation des cellules ostéoblastiques ou odontoblastiques comme pour la formation osseuse et dentaire (cf. « Les gènes maîtres de régulation non à homeobox », p45 et « La cascade signalétique Runx2/FGF », p81). (23, 112)

[5] Cette illustration est issue de l'ouvrage : « La dent normale et pathologique » de E. Piette et M. Goldberg. Copyright De Boeck & Larcier, 2001.

4.1.2.3.1.2.2 Les souris knock-out et Runx2 :

- La souris *knock-out* homozygote pour Runx2 présente une absence complète de formation osseuse.

D'autre part, en ce qui concerne le développement dentaire, on n'obtient pas de dents surnuméraires mais un **arrêt du développement au stade de cupule.** (1)
Car, ce stade du développement dentaire correspond, à l'état normal, à l'intense expression de Runx2 dans le mésenchyme dentaire.

L'absence de dents surnuméraires est peut-être du au fait que la souris a seulement une série de dents.
De plus, des bourgeons épithéliaux surnuméraires anormaux (qui peut être conduiraient à des dents surnuméraires) sont visibles.

- D'autre part, chez **la souris *knock-out* hétérozygote pour Runx2**, le phénotype est similaire à celui de la dysplasie cléido-cranienne humaine avec une absence des clavicules et une formation crânienne défectueuse.
Mais surtout, **SHH** est intensément exprimée en lingual des bourgeons dentaires.

Or, nous savons que **SHH** stimule le bourgeonnement et la prolifération épithéliale dentaire et qu'il est **spécifiquement requis pour la croissance de l'épithélium dentaire linguale, où les dents successionnelles se forment.**
Ces données montrent une fonction pour SHH comme **signal clef permettant le renouvellement dentaire**.

De plus amples études concernant Runx2 sur la croissance de la lame dentaire et la formation dentaire successionnelle ainsi que sur sa relation avec le signalement SHH devraient apporter un éclairage sur les mécanismes moléculaires du cycle dentaire et pourquoi pas sur la régénération dentaire. (112, 170)

4.1.2.3.1.2.3 Mutations de Runx2 :

67 délétions et mutations hétérozygotes variées de Runx2 ont été identifiées chez des patients ayant une DCC.

Parmi les mutations identifiées, on trouve des **mutations faux-sens** qui sont uniquement observées au niveau du **domaine Runt**.

Le domaine Runt possède une séquence hautement conservée très susceptible au changement d'un simple acide aminé.
Ainsi, chaque mutation faux-sens **altère sévèrement la capacité de liaison de Runx2 à l'ADN et donc aussi la fonction de transactivation** du domaine Runt.

En revanche, les autres types de mutations sont d'avantage dispersées sur la séquence entière.

Les mutations identifiées jusqu'ici conduiraient à une perte partielle ou complète de la fonction de la protéine Runx2.
L**'haploinsuffisance** en Runx2 provoque donc le phénotype de DCC.

Une remarquable corrélation a été retrouvée entre **une petite stature et le nombre de dents surnuméraires**. (112, 175)

Concernant le développement dentaire, puisque les patients ayant une DCC, hétérozygotes pour une mutation de Runx2, peuvent développer jusqu'à une troisième denture complète, nous pouvons en déduire que **Runx2 semble être un régulateur positif de la denture primaire et un régulateur négatif de la denture secondaire.** (159)

4.1.2.3.2 Le syndrome de Gardner :

Le syndrome de Gardner est caractérisé par des polypes colorectaux, des kystes cutanés, des ostéomes (lésions ostéogéniques bénignes) de la mandibule et des os longs.

- Les patients atteints de ce syndrome développent de **nombreux polypes colorectaux** entre 20 et 30 ans.
Ces polypes ont un haut risque de dégénérescence maligne entre 30 et 40 ans.

- Dans environ 50% des cas, on trouve **trois ou plus ostéomes dans les maxillaires ou dans d'autres régions**.

- De plus, dans 21,2% des cas, on trouve des **dents surnuméraires multiples**.
Pour Chimenos-Küstner et coll., il y a une incidence de 17% d'**odontomes**, de dents surnuméraires et de dents incluses.

Ce syndrome est du à des mutations du **gène APC** (*Adenomatous polyposis Coli)* localisé sur le bras long du chromosome 5.

Il est très important de prendre en considération le fait que l'apparition des ostéomes et des dents surnuméraires précède les autres manifestations de ce syndrome dont les polypes intestinaux.

Une étude génétique du gène APC est recommandée chez tous les individus suspectés d'avoir un syndrome de Gardner.
On comprend donc **le rôle du chirurgion dentiste** dans le dépistage des dents surnuméraires et des ostéomes. Le chirurgien dentiste devra alors adresser la patient à un généticien afin de réaliser une étude génétique du gène APC. (6, 25)

A côté de ces anomalies de nombre, d'autres anomalies peuvent également engendrer d'importantes dysfonctions telles que les anomalies de structure.

4.2 LES ANOMALIES DE STRUCTURE :

Ce sont des défauts dans la structure des tissus durs qui surviennent tardivement dans la formation dentaire, à savoir, pendant la déposition et la calcification des matrices amélaire et dentinaire. (72)

4.2.1 L'AMELOGENESE IMPARFAITE :

4.2.1.1 Définition :

L'amélogenèse imparfaite est un groupe **rare**, **cliniquement et génétiquement hétérogène**, de défauts hérités qui affecte le développement de **l'émail dentaire**.

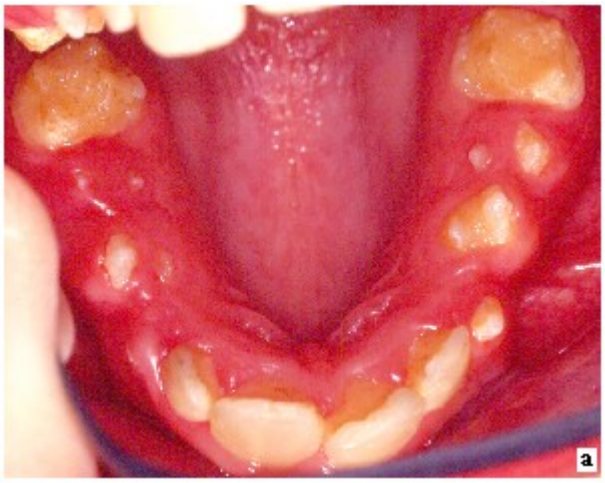
Ces défauts sont des anomalies de la quantité, de la composition et/ou de la structure de l'émail.

Il existe des **formes syndromiques**, c'est à dire une amélogenèse imparfaite associée à d'autres symptômes, et des **formes non syndromiques**, donc une amélogenèse imparfaite seule. Mais les formes non syndromiques sont prédominantes.
La stricte définition de l'amélogenèse imparfaite (AI) inclut **uniquement les cas où les défauts de l'émail existent en l'absence d'autres symptômes ou de syndrome généralisé et en l'absence d'effets systémiques**. (13, 54, 77, 122)

Or, d'autres anomalies crânio-faciales associées à une AI, telles qu'un angle gonial obtus et des changements dans la base crânienne, ont été rapportées. En effet, une **béance antérieure**, généralement considérée comme étant d'origine squelettique, est une fréquente observation associée à une AI et serait présente chez 25 à 40% des individus affectés par cette maladie. On ne peut affirmer l'existence d'une corrélation entre la mutation du gène responsable de l'AI et la malocclusion observée. Cependant, l'association d'une béance avec un grand nombre de cas d'AI suggère une association étiologique. (57, 54)

4.2.1.2 Signes cliniques :

L'émail observé dans les amelogenèses imparfaites peut être **d'épaisseur normale ou exceptionnellement fin** donnant une microdontie relative.
La teinte de l'émail peut être **blanche-crayeuse, jaune, brune ou tachetée,** d'aspect **opaque ou brillant.**
La surface peut être **lisse, rugueuse, piquetée, avec des stries ou des rainures horizontales**, et peut présenter des **bandes verticales** alternant émail normal et anormal.







a : photographie de la denture d'un patient présentant une amélogenèse imparfaite. Notons l'aspect hypoplasique des malaires.
b : photographie de la denture d'une patiente de 9 ans présentant une amelogenèse imparfaite. Notons la teinte jaune et la taille normale des dents.
c : photographie de la denture d'une patiente de 12 ans présentant une amélogenèse imparfaite hypoplasique avec une surface d'émail piquetée. Notons la présence d'une béance antérieure.[6]

Radiologiquement, l'émail peut présenter une radiodensité normale, légèrement plus importante que la dentine, ou identique à la dentine.

L'émail peut être de dureté normale ou être mou, **capable de se fracturer**, de se cliver de la dentine sous-jacente par bloc.

Les atteintes peuvent être locales ou généralisées.

A la fois **les dentures temporaire et permanente sont généralement touchées**. (105, 152)

[6] a, b, c : Pr Christine Frayssé, Chef du département de pédodontie de la faculté de chirurgie-dentaire de Nantes.

4.2.1.3 Prévalence :

La prévalence de l'amélogenèse imparfaite varie entre les différentes populations, allant de 1 pour 7000 en Suède à 1 pour 14000 aux USA en passant par 1 pour 8000 en Israël.
Ces différences peuvent être dues à des facteurs démographiques comme le degré d'isolement d'une population. (13, 37, 118)

4.2.1.4 Transmission :

L'amélogenèse imparfaite se transmet sous forme **autosomique dominante ou récessive**, ou sous forme **liée à l'X**.
Le mode de transmission varie aussi entre les différentes populations.

Par exemple, la forme d'AI autosomique récessive est la plus répandue au Moyen-Orient, comme l'a montré Hart PS et coll., en 2004 à travers les travaux de Chosak et coll. (1989) dans une étude évaluant 70000 enfants dans les écoles Israéliennes. (52, 122)

Alors que **l'AI autosomique dominante est la plus fréquente chez les populations européenne** et nord américaine, une grande étude épidémiologique sur 51 familles suédoises présentant une amélogenèse imparfaite a montré qu'environ 6% des cas étaient des formes d'AI liées à l'X, 63% étaient autosomiques dominantes et 12% autosomiques récessives ; enfin les 19% restants d'AI étaient des cas sporadiques sans mode de transmission discernable. (118)

4.2.1.5 Expression variable du phénotype et classifications :

Un trait frappant dans l'AI est **l'expression variable du phénotype**.
La sévérité des défauts d'émail peut varier significativement entre différentes familles, et même entre individus d'une famille donnée.
De plus, même à l'intérieur d'une même denture, certaines dents peuvent présenter un émail hypoplasique alors que d'autres présentent des opacités. Les deux défauts sont susceptibles de coexister.

Les phénotypes extrêmement variés de l'AI dépendent du gène spécifique impliqué, de la localisation et du type de mutation, et du changement correspondant au niveau protéique. (52, 89)

Aldred et coll., en 2003, ont répertorié les différentes classifications établies concernant les malformations de l'émail, notamment celle de Witkop (1989) qui différencie les formes : (3)

- **hypoplasique** (par un défaut de la sécrétion),
- **hypocalcifiée** (par un défaut de la nucléation du cristallite d'émail)
- ou **hypomature** (par un défaut de la phase de maturation).

ou celle de Sundall et Valentin (1986) qui a proposé une autre classification basée sur deux formes principales d'AI :

- la forme hypoplasique (l'émail est apparemment correctement minéralisé mais fin ; les cristaux d'émail ne croissent pas à la longueur correcte)
- et la forme hypominéralisée (subdivisée en hypomature et hypocalcifiée ; les cristaux ne croissent pas en épaisseur ou largeur). (3, 52, 152)

Ces classifications sont encore cliniquement utilisées bien que, dans de nombreux cas, les tableaux cliniques chevauchent ces différents types.
Ainsi, la plupart du temps, le phénotype observé est une combinaison de ces défauts.
Bien que de multiples systèmes de classifications aient été proposés pour cette maladie, nos connaissances actuelles sur l'étiologie de l'AI ne permettent pas le développement d'une nosologie suffisamment robuste pour rendre compte de la diversité phénotypique observée.

A ce jour, les limites d'une classification basée uniquement sur l'aspect clinique du défaut sont évidentes. L'évolution nosologique s'oriente donc vers une **classification moléculaire**. (13, 78, 105)

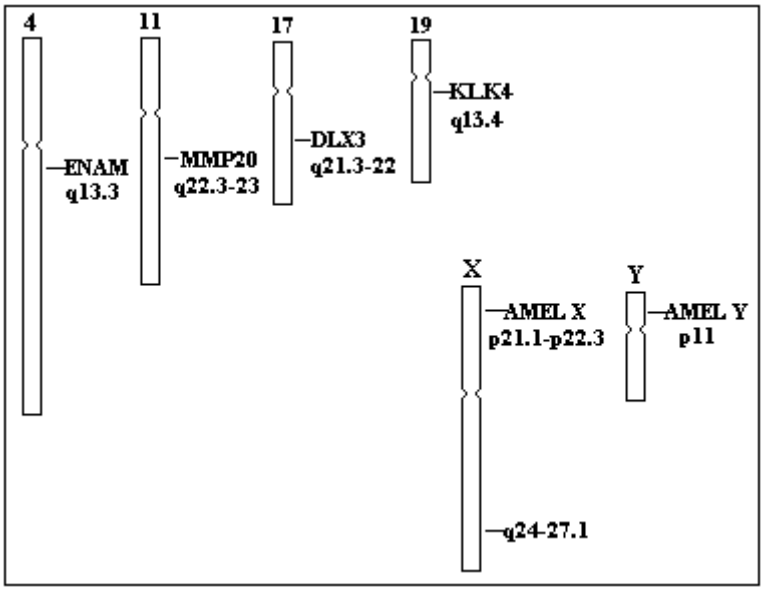
4.2.1.6 Les gènes impliqués :

La plupart des défauts génétiques associés à l'AI ont été découverts depuis seulement ces dix dernières années.

Contrairement à d'autres maladies héréditaires dentaires génétiquement homogènes telles que la dentinogenèse imparfaite, l'amélogenèse imparfaite est cliniquement et génétiquement hétérogène, rendant la recherche de mutations frustrante.

Il existe **sept gènes candidats** pouvant être responsables de la maladie, **pour cinq d'entre eux des mutations ont été retrouvées** : **le gène codant pour l'amélogénine (AMEL), le gène codant pour l'énaméline (ENAM), le gène codant pour l'énamélysine (MMP-20), le gène codant pour la kallikréine 4 (KLK4) et DLX3**.

Quant aux gènes codant pour l'améloblastine (AMBN) et la tufteline, leur implication dans l'AI n'a pas encore été prouvée. (53, 77, 135)



Représentation schématique de la localisation des différents gènes sur les différents chromosomes impliqués dans l'amélogenèse imparfaite.
D'après Bloch-Zupan et Machwirth, 1997.

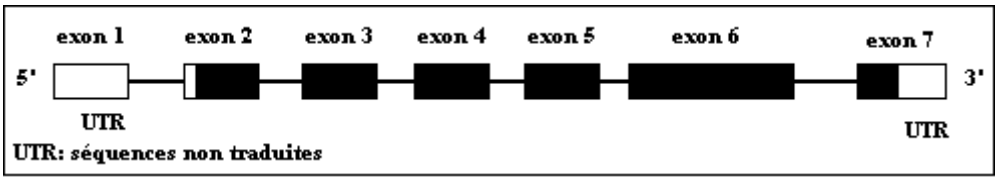
4.2.1.6.1 AMEL :

Les gènes AMELs codent pour un groupe de protéines : **les amélogénines**.

Les amélogénines, que l'on croyait spécifiques à la dent, sont exprimées par les pré-améloblastes, les améloblastes (pendant la phase sécrétoire, la phase de transition et la phase précoce de maturation de l'émail) et dans la gaine épithéliale de Hertwig pendant le développement dentaire, alors qu'une faible expression de l'amélogénine a été récemment détectée dans les odontoblastes ainsi que dans le cerveau. (83, 152)

4.2.1.6.1.1 Les gènes AMELs:

Chez l'Homme, deux gènes de l'amélogénine, **AMELX et AMELY** ont été clonés et cartographiés sur le bras court du chromosome X (Xp22.1-p22.3) et dans la région péricentrique du chromosome Y (Yq11).
Le chromosome Y contribue pour approximativement 10% des transcrits d'amélogénine chez l'homme.
Le gène AMELX mesure approximativement 11kb et contient sept exons et six introns, les exons 2 à 6 codant pour la protéine. (47, 83, 89, 152)



Représentation schématique du gène AMELX.
D'après Stephanopoulos et coll., 2005.

4.2.1.6.1.2 La protéine traduite :

Le peptide signal de l'amélogénine correspond aux 16 premiers acides aminés. (152)

4.2.1.6.1.3 La protéine sécrétée :

Le groupe des protéines amélogénines représente le groupe le plus abondant des protéines de la matrice extracellulaire de l'émail.

On pense qu'elles sont **importantes pour la morphologie et la croissance des cristallites d'émail et, au final, pour la mise en place de l'architecture excessivement compliquée des prismes d'émail** (voir les propriétés, les domaines fonctionnels et les rôles de l'amélogénine dans « Les amélogénines », p100 et 103). (54)

Il est à noter que, même s'il existe un deuxième gène de l'amélogénine sur le chromosome Y, ce gène est exprimé à un faible niveau et ne paraît pas être indispensable à la formation convenable de l'émail. (77)

4.2.1.6.1.5 Les mutations observées à ce jour :

Même s'il a été reconnu depuis longtemps de multiples formes cliniques d'AI, ce n'est que depuis ces dernières années que les bases génétiques de cette maladie hétérogène ont été identifiées.
Ainsi, des corrélations génotype/phénotype commencent à être établies.

Une grande diversité phénotypique d'AI est observée en rapport avec différentes mutations du gène AMELX. Ces mutations sont nommées alléliques.
Elles altèrent différents domaines fonctionnels de la protéine amélogénine (comme la région du peptide signal, celle du N-terminal ou C-terminal) qui sont responsables de phénotypes d'émail nettement différents. (83, 51, 54, 73, 123)

Puisque le gène de l'amélogénine se situe sur le chromosome X, **les hommes présentent, en général, un tableau clinique plus sévère que celui des femmes** par absence de compensation de l'autre allèle sain d'un deuxième chromosome X.

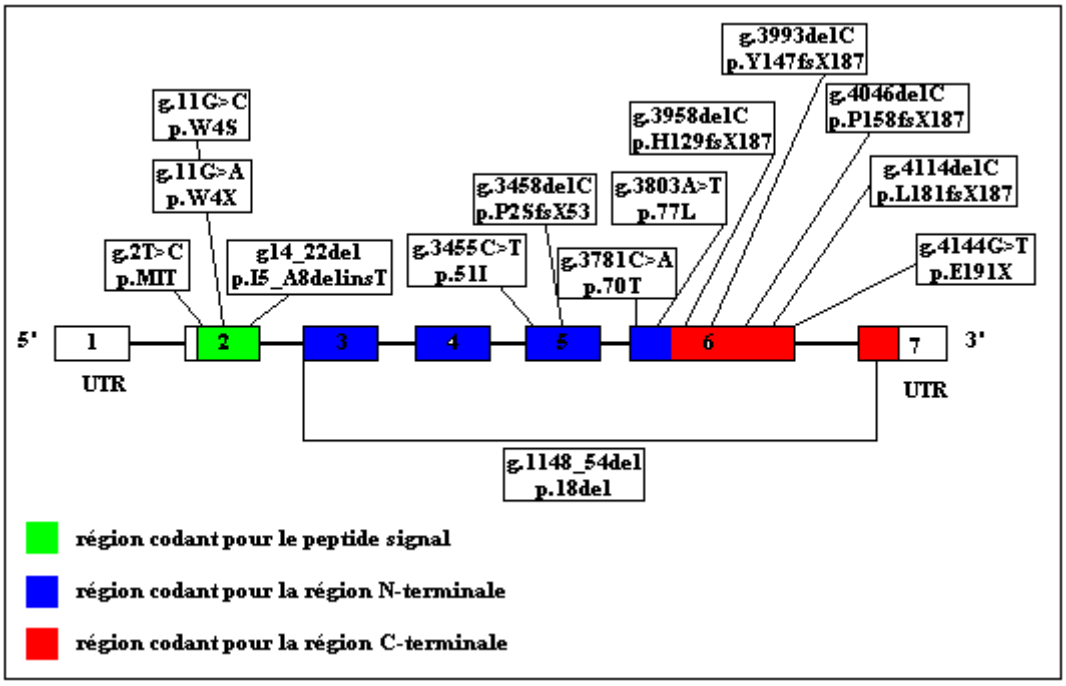
Quant aux femmes, elles présentent une **distribution en mosaïque** de l'expression de l'allèle muté.
Ce phénotype particulier est du à l'inactivation du X normal ou du X muté dans des bandes d'améloblastes distinctes qui sont responsables des zones d'émail différentes. (30, 105, 152)

Une rare délétion du gène sur le chromosomeY a été récemment rapportée. Cette mutation peut atteindre une prévalence de 3,6% chez certains groupes éthniques particuliers en Malaisie et en Inde.
Concernant le phénotype dentaire, Kim et coll., en 2006, rapportent les travaux de Lattanzi et coll. (2005) qui décrivent des dents normales chez deux individus de familles différentes avec une délétion de AMELY. (77)

A ce jour 14 mutations distinctes du gène AMELX ont été associées à une AI.

Le phénotype associé aux mutations d'AMELX va de la forme hypoplasique lisse à la forme hypominéralisée/hypomature.

Les différents phénotypes résultant de ces mutations apparaissent être corrélés à des mutations affectant trois régions différentes de la protéine amélogénine (la région du peptide signal, les régions N-terminale et C-terminale). (77, 118, 122)



Représentation schématique des 14 mutations du gène AMELX découvertes à ce jour.
D'après Stephanopoulos et coll., 2005.

4.2.1.6.1.5.1 Quatre mutations concernent le peptide signal (pMIT, pW4X, pW4S, pI5_A8delinsT).

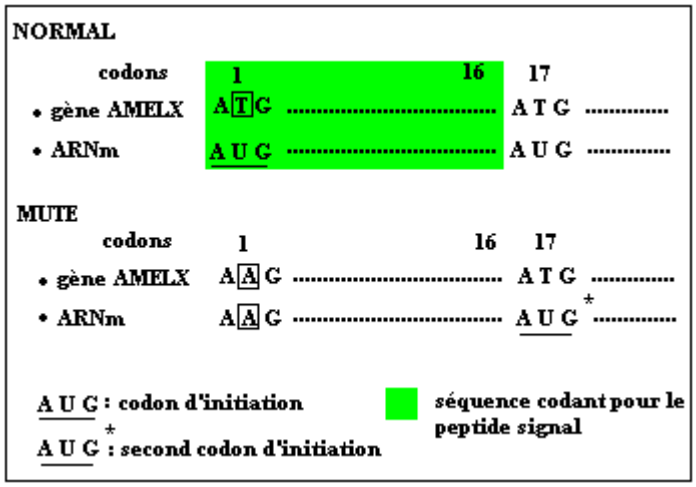
Elles sont toutes localisées dans l'exon 2 de AMELX.

4.2.1.6.1.5.1.1 La mutation décrite par Kim et coll. en 2004 (g.2T>A ; p.M1T) : *(75)*

Elle désorganise le codon d'initiation de la traduction par changement du deuxième nucléotide du peptide signal.

En l'absence d'un codon d'initiation, la synthèse protéique ne peut pas démarrer (mutation nulle).

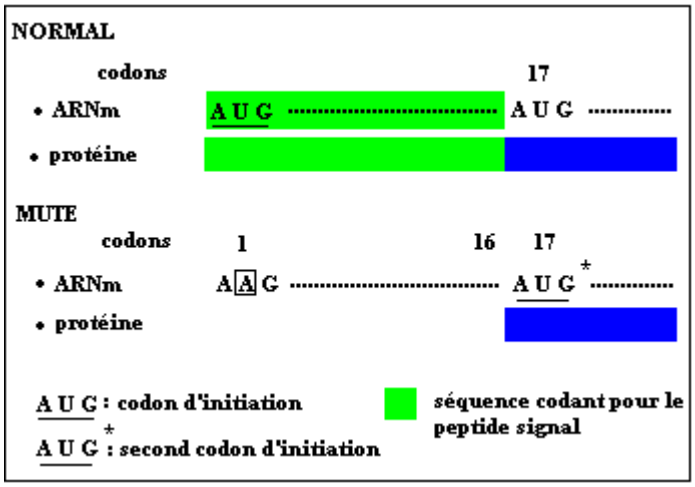
Or, la traduction n'est pas bloquée mais plutôt initiée au deuxième codon d'initiation AUG situé au niveau du 17ème codon.



Représentation schématique du codon d'initiation normal et muté (g.2T>A) du gène AMELX.

Ce second codon d'initiation est théoriquement acceptable mais il serait un initiateur de la traduction peu vigoureux comparé au codon d'initiation normal.

Ainsi, l'effet de la mutation serait l'**expression d'une protéine amélogénine, sans peptide signal**, sécrétée intracellulairement et en quantité plus faible. (75)



Représentation schématique du résultat protéique normal et issu de la mutation g.2T>A.

4.2.1.6.1.5.1.2 La mutation décrite par Sekigushi et coll. (2002), rapportée par Kim et coll., en 2004 (g.11G>A ; pW4X) :

Cette fois la substitution (G>A) touche le 11ème nucléotide. Il s'agit en fait d'une mutation non-sens puisqu'elle entraîne l'apparition d'un codon stop au quatrième codon.

La mutation devrait donc également résulter en une mutation nulle.
Or, une trame de lecture trop courte, en amont, conduit les ribosomes à ré-initier la traduction plus loin, en aval, au niveau d'un codon d'initiation approprié.

Ainsi, une telle mutation provoquerait une traduction qui serait initiée au codon Met17 comme pour la mutation précédente.

Cela qui conduit au même résultat protéique.

L'émail, pathologiquement fin ou hypoplasique, serait alors le résultat d'une anomalie dans l'élongation du cristal, qui se produit pendant l'étape de sécrétion de l'amélogenèse.

Chez les patients touchés par ces deux mutations, le phénotype est le même.
Les bords incisifs des dents antérieures du maxillaire et de la mandibule sont fins, tranchants et se fracturent facilement. Les dents antérieures présentent des **diastèmes** et la couche d'émail apparaît extrêmement fine et légèrement rugueuse. On aperçoit la dentine sous-jacente à travers la fine couverture d'émail, ce qui donne aux dents **une teinte jaunâtre**.
Le phénotype de bandes verticales n'a pas été retrouvé chez les femmes affectées. Ici, elles présentent un phénotype sévère.

Pourquoi ces femmes ne présentent elles pas un phénotype plus doux avec une alternance de bandes verticales normales et anormales ?
L'inactivation du chromosome X muté serait dans ce cas biaisée. (75)

4.2.1.6.1.5.1.3 La seconde mutation rapportée par Kim et coll. en 2004 (g.11G>C ; p.W4S) : *(75)*

Cette mutation concerne le même nucléotide : le 11ème, mais la substitution est différente (G>C).

Cette fois, il s'agit d'une mutation faux-sens qui n'engendre pas de codon stop dans le quatrième acide aminé du peptide signal mais qui provoque le changement de l'acide aminé tryptophane en sérine.

Cependant, le tryptophane est strictement conservé chez tous les mammifères, ce qui lui confère une importance particulière.

La mutation p.W4S réduirait la translocation de la protéine naissante dans le réticulum endoplasmique et donc sa sécrétion.

Un autre effet possible serait la formation d'une protéine amélogénine fusionnée à un peptide signal défectueux. A cause de ce peptide signal retenu, la protéine serait rapidement dégradée.

De plus, l'expression intracellulaire d'amélogénines défectueuses interférerait avec les processus cellulaires normaux.

Ainsi le phénotype dentaire serait une somme des effets pathologiques sur la cellule et de la réduction de l'amélogénine dans la matrice. (75)

4.2.1.6.1.5.1.4 La mutation décrite par Lagerström-Fermer et coll. (1995), rapportée par Kim et coll., 2004 (g.14_22del p.I5_A8delinsT) :

Il s'agit d'une délétion de 9 paires de base, du nucléotide 14 au nucléotide 22, dans la région codant pour le peptide signal de la molécule.

Au niveau protéique, cela se traduit par la perte de trois acides aminés, en l'occurrence les acides aminés 5 à 7. Le cinquième acide aminé est donc remplacé par le huitième. De plus, on observe l'insertion d'un nouvel acide aminé : un résidu Thréonine.
Cette mutation provoque la synthèse d'une protéine normale fusionnée à un peptide signal défectueux. (13, 75, 78)

Ainsi, la mutation interférerait avec la translocation de la protéine pendant sa synthèse. Il y aurait donc ***une réduction de la sécrétion d'amélogénine****.*

Pour ces deux mutations, le phénotype observé est une ***hypoplasie lisse de l'émail.***
Il en résulte des bords incisifs des dents antérieures avec des mamelons proéminents. L'émail est plus fin qu'à la normale, la dentine sous-jacente est visible par transparence donnant aux dents une teinte jaunâtre.
Des béances antérieures sont observées.



Photographie de la denture d'une fillette de 7 ans et demi ayant la mutation p.W4S. Notons les bords incisifs des dents antérieures avec des mamelons proéminents. *Kim et coll., 2004*.

Les femmes affectées présentent des bandes verticales d'émail fin et d'émail d'épaisseur normale et donc un phénotype moins sévère.

- Dans ces quatre cas d'AI où une mutation du peptide signal bloque la sécrétion de l'amélogénine, le défaut paraît avoir affecté uniquement la phase sécrétoire de formation de l'émail.

Le phénotype commun observé est une hypoplasie de l'émail avec les bords incisifs des dents antérieures anormalement formés.
Radiologiquement, l'émail paraît être normalement minéralisé.

Dans le cadre de ces quatre mutations localisées dans la séquence du gène AMELX codant pour le peptide signal, on retrouve une forte corrélation entre le phénotype et le génotype, ce qui pourrait aider les cliniciens à faire le diagnostic d'AI liée à l'X. (75)

3.2.1.6.1.5.2 Une délétion de 5kb a été rapportée par Lagerström et coll. en 1991 (g.1148_*54del ; p.18del ou p0) : **(84)**

Cette délétion s'étend de l'exon 3 à une partie de l'exon 7.
La protéine n'est donc plus que de 18 acides aminés.
L'altération de l'amélogénine est structurelle.

La mutation est responsable, sur le plan clinique, d'un **phénotype combiné hypominéralisé-hypomature** avec la formation d'un **émail d'épaisseur normal, faiblement minéralisé et relativement mou, suggérant une forme hypomature**.

Chez les femmes, on a une alternance de rangées d'émail normal et anormal. (13, 84, 152)

4.2.1.6.1.5.3 Cinq mutations ont été décrites concernant la région du C-terminal de l'amélogénine :

Sekigushi et coll. en 2001 (g.3958delC ; p.H129fsX187), Greene et coll. en 2002 (g.3993delC ; p.Y141fsX187), Lench et Winter en 1995 (g.4046delC ; p.P158fsX187), Kindelan et coll. en 2000 et Hart et coll. en 2002 (g.4114delC ; p.L181fsX187) et Lench et Winter en 1995 (g.4144G>T ; p.E191X), rapportées par Stephanopoulos et coll. (2005). (152)

Quatre d'entre elles sont des délétions d'une seule base dans l'exon 6.
Par changement de la trame de lecture, toutes introduisent un **codon stop prématuré** et donc toutes les protéines en résultant sont amputées de leur région C-terminale. (91)
La perte du C-terminal se produit normalement très précocement juste après la sécrétion de la protéine amélogénine.

L'effet de la mutation sur la fonction de la protéine n'est pas connu, mais le phénotype hypoplasique marqué dans ces familles suggère que la région du C-terminale est importante pour sa fonction normale.

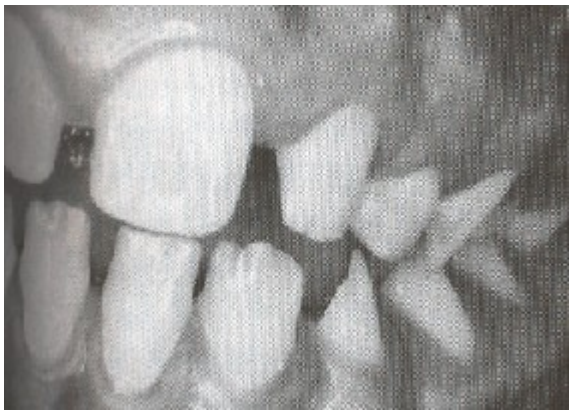
Jusqu'ici, toutes les mutations qui altèrent le C-terminal de l'amélogénine après le 157ème acide aminé résulte en un phénotype hypoplasique lisse.

Ce qui signifie que même si la majorité de la protéine est intacte, la sévérité du phénotype illustre l'importance de la région C-terminale de la protéine amélogénine dans le contrôle de l'épaisseur de l'émail.

Cependant, **des opacités blanches** ont été observées chez les patients affectés par la mutation g.4114delC décrite par Kindelan et coll. (2000) et par Hart et coll. (2002), suggérant une petite influence sur la minéralisation de l'émail. (51, 78)

On peut conclure de ces différents phénotypes d'AI que les protéines amélogénines sont multifonctionnelles. (47, 51)

Chez les hommes affectés, l'émail est hypoplasique fin et lisse avec quelques opacités.



Photographie de la denture d'un garçon présentant la mutation 4114delC du gène AMEL avec un émail fin généralisé. Notons la présence de dents espacées, de taille réduite et de forme effilée. *Kindelan et al., 2000.*

Les femmes ont des tâches ou des rainures, souvent verticalement distribuées, d'émail normal et hypoplasique avec, là aussi, quelques opacités. (78)



Photographie de la denture d'une patiente présentant la mutation 4114delC du gène AMEL avec des bandes verticales hypoplasiques. *Hart et al., 2002.*

4.2.1.6.1.5.4 Quatre mutations impliquent la région N-terminale de l'amélogénine :

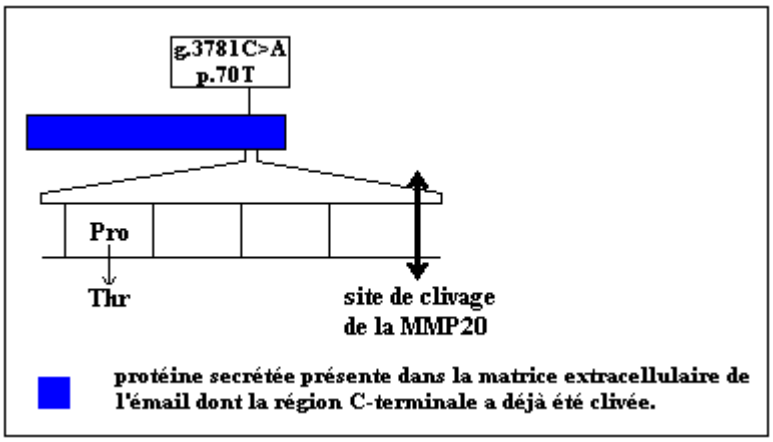
Lench et Winter en 1995 (g.3455C>T ; p.T51I), Aldred et coll. en 1992 et Lench et coll. en 1994 (g.3458delC ; p.P52fsX53), Collier et coll. en 1997 et Hart et coll. 2002 (g.3781C>A ; p.P70T), Hart PS et coll. en 2002 (g.3803A>T ; p.H77L), rapportées par Stephanopoulos et coll., 2005. (152)

Deux mutations sont localisées dans l'exon 5 et les deux autres, dans l'exon 6.
Trois de ces mutations sont des substitutions d'une seule paire de base entraînant le changement d'un seul acide aminé.
Cependant, ces acides aminés mutés sont des résidus hautement conservés entre les espèces, suggérant une importance particulière. (91)

Deux mutations aboutissant au même **phénotype hypomature** illustre cela.

Prenons tout d'abord l'exemple de la mutation faux-sens observée dans trois familles distinctes par **Collier et coll. en 1997 et par Hart et coll. en 2000 (g.3781C>A ; p.P70T).** (30, 56)
Le changement C>A au niveau de l'exon 6 d'AMELX résulte en un changement proline>thréonine au niveau protéique.

Or, cette proline est conservée chez toutes les espèces examinées jusqu'ici.
Elle est située quatre acides aminés en amont du site de clivage pour la l'énamélysine (MMP-20) et deux acides aminés avant un autre site de clivage. (30, 91)



Représentation schématique de la situation spatiale de la mutation 3781C>A sur la protéine amélogénine.

A l'état normal, la proline est généralement située dans une région de boucle, sans doute pour une meilleure exposition du site de clivage à l'énamélysine.

Ainsi, le remplacement de la proline par une thréonine changerait la conformation de la protéine avec pour résultat une altération structurelle de celle-ci.
La protéine amélogénine mutée serait alors résistante au clivage des protéases de l'émail. (75)

Or, les sites de clivage aux protéases sont importants dans la suppression programmée de la protéine pendant le stade ultérieure de maturation de l'émail.
L'absence d'un clivage approprié résulterait, au final, en une **rétention des protéines dans la matrice extracellulaire. (30)**

Cependant, le taux de protéines dans cet émail défectueux n'est que légèrement supérieur à celui de l'émail normal, ce qui signifie que la majorité de l'amélogénine est tout de même supprimée. (136)

C'est pourquoi Ravassipour, en 2000, suggère que la mutation provoque une **altération de la cinétique ou de l'efficacité de transformation de l'amélogénine pendant la phase critique de suppression de l'amélogénine et de croissance des cristallites**.

On comprend pourquoi, les aires situées entre les agrégats d'amélogénine se minéralisent mais jamais complètement pour produire un cristallite normal avec une topographie de surface nette. (136)

Nous sommes donc en présence d'un défaut de la phase de maturation du développement de l'émail. (56)

Le phénotype chez ces trois familles est remarquablement homogène avec **un émail nettement opaque et marron chez tous les hommes décrits (par rétention protéinique), avec des cristallites de morphologie moins uniforme et des défauts des prismes d'émail** .



Photographie de la denture d'un garçon de 11ans présentant une AI avec une teinte caractéristique jaune-brun pour les 2/3 de la couronne et blanche opaque pour la région cervicale. *Ravassipour et coll., 2000.*

Quant aux femmes affectées, leur émail présente une alternance de bandes verticales d'émail normal et hypomature. (30, 56, 136)

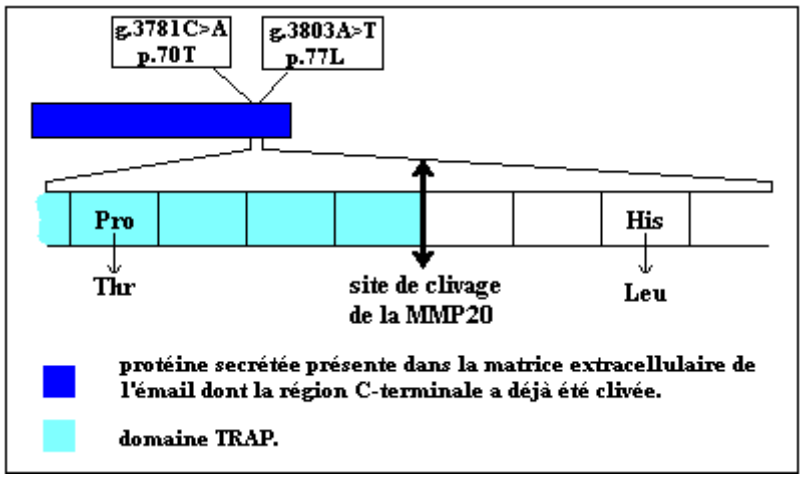
En conclusion, en rapport avec la diversité des défauts de l'émail, incluant une rétention de l'amélogénine, des défauts des cristallites et de gros défauts dans la taille des prismes, il est possible que la mutation P70T altère plus d'un aspect critique de la fonction de l'amélogénine dans la formation de l'émail. (136)

- Le deuxième exemple de changement d'un seul acide aminé dans la région N-terminale est la mutation rapportée par **Hart et coll. en 2002 (g.3803A>T ; p.H77L) :** (51)

La substitution d'une simple paire de base A>T au niveau du nucléotide 256 de l'exon 6 résulte en un changement d'acide aminé histidine>leucine.

Ce changement a lieu au niveau d'un résidu histidine hautement conservé.

Le résidu histidine est situé deux acides aminés en aval d'un site protéolytique de clivage, considéré comme important pour la transformation post-sécrétoire de la matrice et pour la maturation de l'émail et deux acides aminés en aval du C-terminal du domaine TRAP de la protéine amélogénine.



Représentation schématique de la situation spatiale des mutations p.70T et p.77L sur la protéine amléogénine.

Le domaine TRAP est connu pour avoir le potentiel de liaison aux glycoprotéines de la matrice.

On ne sait pas encore si la mutation altère, comme dans la cas de la mutation Pro>Thr, la transformation de la protéine ou perturbe son habilité à se lier à d'autres protéines.

L'importance fonctionnelle de cette région est supportée par le fait que deux différentes mutations provoquant des changements d'un seul acide aminé dans cette région conduit à un phénotype d'amélogenèse imparfaite (mutations de l'exon 6 : Pro>Thr et His>Leu).

Le phénotype résultant de la mutation Pro>Thr était hypomature avec une rétention de protéine et une réduction de la minéralisation de l'émail.
Les dents étaient de couleur jaune-brun, similaire aux celles décrites ici.

Ce qui signifie que l'altération du domaine de liaison aux glycoprotéines et/ou du site de transformation protéolytique (C-terminal de la région TRAP) provoquée par deux différentes mutations (Pro>Thr et His>Leu) résulte en un émail hypomature qui est jaune-brun.

Les hommes affectés ont un émail pauvrement minéralisé, marron-jaunâtre. (51)

4.2.1.6.1.6 Conclusions :

- Il est intéressant de noter qu'une substitution d'un seul acide aminé dans la protéine amélogénine peut résulter en un tableau pathologique sévère dans la minéralisation et la maturation de l'émail. (91)

- Bien que les délétions et les mutations non sens prouvent que l'amélogénine est cruciale pour la formation de l'émail, les mutations faux-sens sont « précieuses » car elles définissent les domaines de l'amélogénine pour lesquels des altérations perturbent le développement normal de l'émail. (30)

- Les phénotypes variés de l'émail observés dans les familles avec une amélogenèse imparfaite liée à l'X sont corrélés aux sites de mutation à l'intérieur de différents domaines fonctionnels de l'amélogénine. Ce qui signifie que **cette protéine possède de multiples fonctions importantes pour la formation de l'émail**. (136, 152)

- L'évidence est grandissante que des phénotypes uniques seraient associés à des mutations de AMELX spécifiques. Cette information fournit un éclaircissement sur le rôle de l'amélogénine à la fois dans la formation de l'émail normal et pathologique. Cependant, la plupart des mutations ont été décrites dans une seule famille rendant la corrélation phénotype/génotype difficile. (51, 136)

- AMELX n'est pas le seul gène responsable de l'amélogenèse liée à l'X.
Il existe encore de nombreuses familles pour lesquelles le gène responsable de la maladie n'a pas été identifiée
.
Jusqu'à ce jour, les études ont identifié deux loci corrélés à l'amélogenèse imparfaite liée à l'X. Celui contenant le gène de l'amélogénine (Xp22.1-p22.3) avec les mutations précédemment décrites et le locus Xq24-q27.1 qui serait impliqué dans une forme récessive d'amélogenèse imparfaite liée à l'X. (134, 136)

Cependant, l'AI liée à l'X représente moins de 5% de tous les cas rapportés d'AI, le type le plus commun, en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique, étant la forme autosomique dominante. (70)

4.2.1.6.2 ENAM :

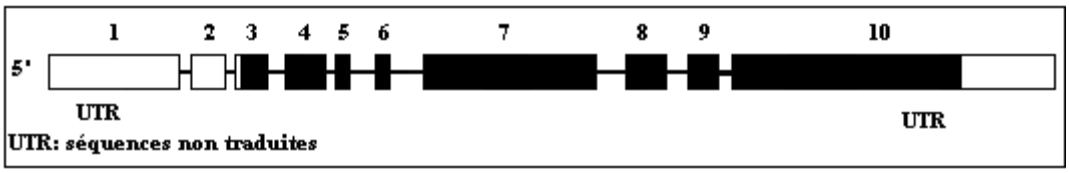
Le gène ENAM code pour la protéine de la matrice de l'émail la plus grosse : **l'énaméline**, qui fait plus de 20kb mais qui ne représente que 5% des protéines totales de la matrice.
C'est une protéine spécifique de la dent.

Elle est synthétisée par les améloblastes et une expression plus faible de celle-ci a été observée dans la pulpe dentaire, vraisemblablement sécrétée par les odontoblastes, ainsi que le long de la racine en formation.

Pour ce qui est de la formation de l'émail, l'énaméline est exprimée durant les phases sécrétoire, de transition et pendant la phase précoce de maturation. (37, 60, 62, 101)

4.2.1.6.2.1 Le gène ENAM :

Le gène de l'énaméline : ENAM est situé sur le bras long du chromosome 4 humain **dans la région 4q13.3**, proche du centromère et du gène de l'améloblastine.
Il possède 10 exons dont 8 codants interrompus par 9 introns. (37, 61, 62)



Représentation schématique du gène ENAM. *D'après Hu et Yamakoshi, 2003.*

4.2.1.6.2.2 La protéine traduite :

La traduction est initiée dans l'exon 3 et se termine dans l'exon 10 de l'ARNm.
Le peptide signal fait 39 acides aminés. A la fin de sa synthèse, la protéine intracellulaire fait donc 1142 acides aminés. (57, 61, 101)

4.2.1.6.2.3 La protéine sécrétée (pré-protéine):

L'énaméline originelle fait 186 kDa, elle est constituée de 1103 acides aminés (puisque le peptide signal de 39 acides aminés est supprimé).

L'énaméline non clivée et les grands produits de clivage (155kDa, 142kDa, 89kDa) sont uniquement retrouvés dans les couches de la surface de l'émail nouvellement sécrétées, au niveau du front de minéralisation.

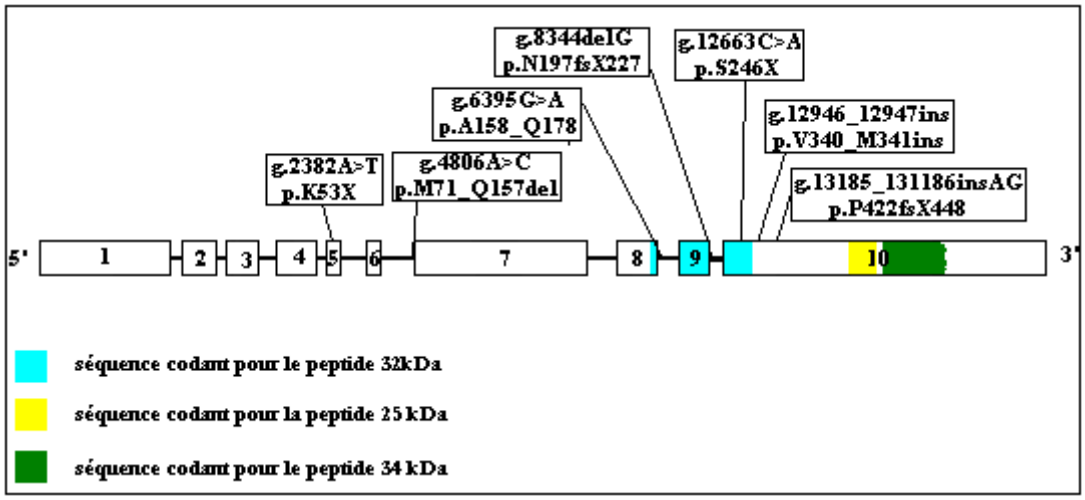
Les plus petits d'entre eux ont une forte affinité pour l'hydroxyapatite et sont concentrées **parmi les cristallites de l'émail prismatique et interprismatique** pendant la phase sécrétoire.
Le produit de clivage de 32kDa est le plus caractérisé et le plus abondant de ces produits de clivage.

L'énaméline participerait à la nucléation, à l'élongation ainsi qu'à la régulation de la constitution de l'émail. (voir les propriétés, les domaines fonctionnels et les rôles de l'énaméline dans « L'énaméline », p101 et « Les produits de clivage de l'énaméline », p104). (37, 57, 60, 61, 62, 73)

4.2.1.6.2.4 Les mutations observées à ce jour :

En Europe, la plupart des amélogenèses imparfaites sont autosomiques dominantes et cette forme représente environ 85% des affections héréditaires de l'émail.

A l'heure actuelle, sept mutations dans ENAM ont été trouvées comme causes d'une amélogenèse imparfaite hypoplasique dont quatre cas sont à l'origine d'une forme autosomique dominante. (13, 121)

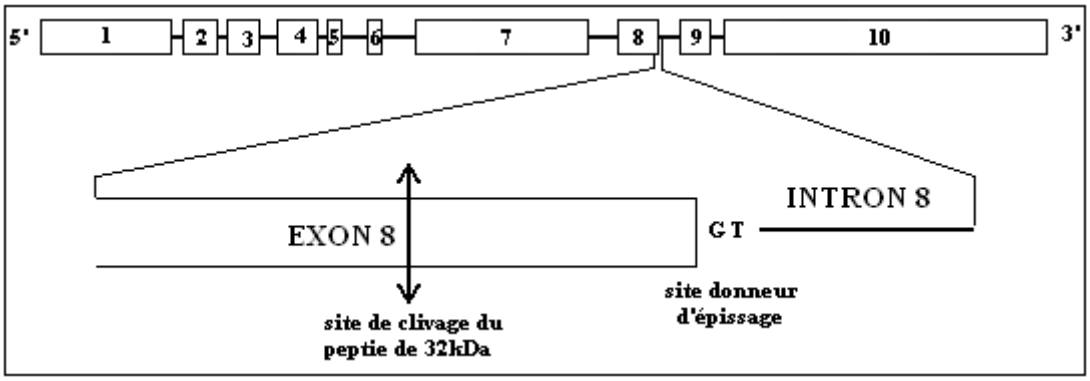


Représentation schématique des sept mutations du gène ENAM découvertes à ce jour.
D'après Stephanopoulos et coll., 2005.

Ces mutations ont lieu dans diverses populations puisqu'elles ont été décrites dans des familles d'origine et d'ethnie libanaise, japonaise, turque, suédoise, britannique. (54)

4.2.1.6.2.4.1 La mutation rapportée par Rajpar et coll. 2001 (g.6395G→A ; p.A158_Q178del) : **(134)**

La mutation décrite, dans une famille britannique, consiste en la substitution d'une simple base G>A dans le site donneur d'épissage GT de l'intron 8 du gène ENAM (AT au lieu de GT). (54)



Représentation schématique du site donneur d'épissage de l'intron 8 du gène AMELX.

Deux scénari sont possibles : le plus probable est le saut de l'exon 8.
De telle sorte que l'exon 8 n'est pas reconnu comme exon.
Dans ce cas, l'épissage enlève les intron 7-exon 8-intron8.

Au niveau protéique, cela se traduirait par une délétion de 21 acides aminés codés par l'exon 8, sans changement de la trame de lecture.

Or, l'exon 8 contient le site de clivage pour la libération du peptide de 32kDa.

Le deuxième scénario possible est la lecture de l'intron 8 par absence d'épissage de celui-ci. Cela impliquerait l'introduction d'un codon stop après la lecture de neuf acides aminés de l'intron 8. (134, 152)

Il est difficile de prédire l'effet de cette mutation sur la structure de l'énaméline.

La maladie s'exprime sous forme d'une **amélogenèse imparfaite autosomique dominante (ADAI) hypoplasique d'émail fin et lisse.**
Tous les membres affectés de la famille présentent une hypoplasie de l'émail dans les dentures temporaire et permanente. **Les dents apparaissent petites, fines et jaune**. (134)

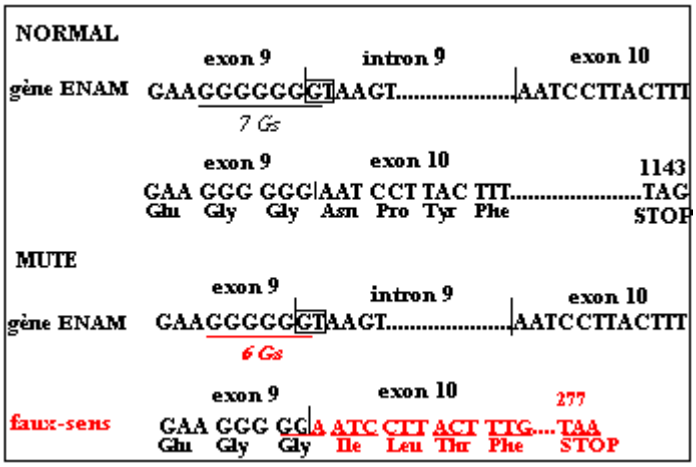
Etant donné le caractère sévère du phénotype, la mutation, dans le cas présent, résulterait en une altération importante de la protéine qui aurait **un effet négatif dominant**. (54)
Cette forme d'ADAI hypoplasique fine et lisse est rare, elle représente 1,5% des cas d'AI. (60)

4.2.1.6.2.4.2 La mutation rapportée par Kida et coll. 2002, Hart et coll 2003, Kim et coll. 2005 (g.8344delG ; p.N197fsX277) : **(54, 70, 73)**

Dans l'étude de Kida, une seconde mutation du gène ENAM est rapportée dans une famille Japonaise, alors que Hart décrit cette même mutation dans une famille d'origine Libanaise. (54, 70)

La transmission est autosomique dominante (**ADAI**).

Il s'agit d'une délétion d'un simple résidu G à l'intérieur d'une série de sept résidus G, à la frontière exon 9-intron 9 du gène ENAM. (70)



Représentation schématique de la frontière exon 9-intron 9 et de la possible conséquence de la délétion d'un G dans ce domaine du gène ENAM.
D'après Kida et coll., 2002.

Le fait que la mutation intervienne dans une série de sept G pose un problème pour la désigner et pour prédire l'ultime effet de la délétion. (54)

La fonction du site donneur d'épissage serait préservée, l'épissage est alors normal, l'intron 9 est éliminé.

Mais la délétion, à partir de l'exon 9, résulterait en une altération de la trame de lecture, lors de la traduction, avec l'apparition d'un codon stop prématuré au début de l'exon 10. (70)

Cette possibilité provoquerait la synthèse d'une protéine anormale de 276 acides aminés au lieu de 1142 ; dont les 196 premiers seraient identiques à la protéine normale (avant le changement de la trame de lecture) et les 80 résidus restants seraient différents (entre le début du changement de la trame de lecture et le codon stop). (54)

Ainsi, trois sites de glycosylation sont abolis et le site de clivage pour le peptide de 32kDa serait également concerné.

En conclusion, une glycosylation et/ou une transformation anormale dans ce domaine pourrait interférer avec le produit de l'allèle normal, résultant en **un effet négatif dominant**. (54, 57)

Cette mutation de ENAM est associée à un **phénotype d'ADAI hypoplasique sévère avec un aspect de surface variable** allant de lisse à piqueté et rugueux sur un émail fin généralisé. (54)

- Pour Kida et coll., **l'émail est hypoplasique généralisé** au niveau des dentures temporaire et permanente.
Les dents sont, de façon caractéristique, **jaune et fines**, ainsi que **sensibles au stimuli froid**.
Les personnes touchées ont une **béance antérieure**. (60, 70)

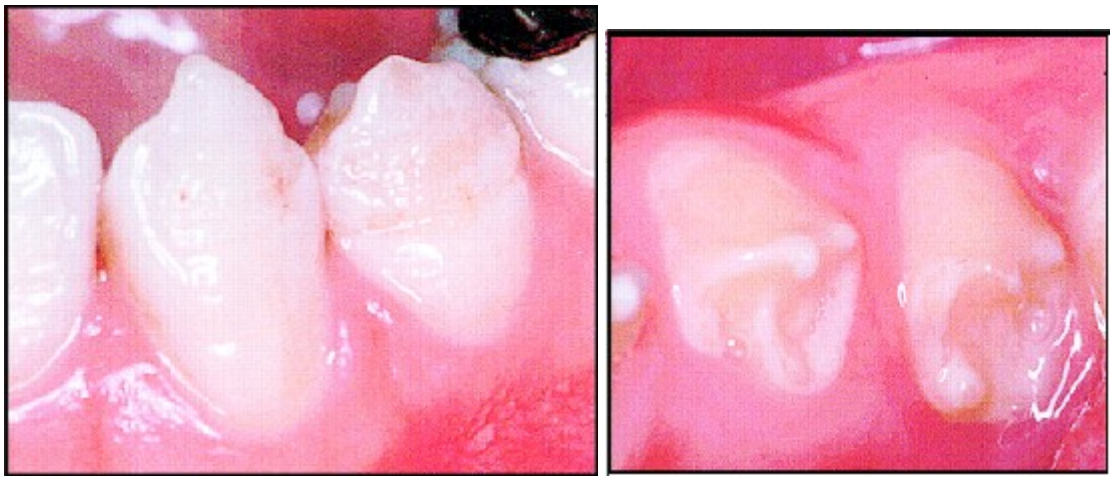
- Dans la famille décrite par Hart et coll., les dents des patients affectés présentent des **stries horizontales couplées à un émail nettement fin généralisé**.
L'aspect de surface est variable allant de rugueux avec des sillons horizontaux à une surface lisse qui semble avoir été usée peut-être par le brossage. (54, 73)



Photographie de la denture d'un patient présentant la mutation 8344delG. Notons les sillons horizontaux formés de petits puits.
Hart et al., 2003.

- Enfin, pour la famille décrite par Kim et coll., une **hypoplasie généralisée** de l'émail est à noter. Les dents ont des **rainures horizontales superficielles localisées au niveau du 1/3 moyen des couronnes des dents antérieures**. (73)

Nous pouvons donc conclure, de ces aspects cliniques, la découverte commune, chez les trois familles, d'un **phénotype d'émail hypoplasique fin généralisé**, avec des **variations de l'aspect de surface**, allant de lisse avec ou sans rainures superficielles, à rugueuse avec de nombreux puits superficiels regroupés en stries horizontales parallèles. (73)



Photographies de la denture de deux individus de la même famille ayant une AI hypoplasique. A gauche, photographie montrant des défauts d'émail hypoplasique local et des rainures horizontales sur une canine et une première prémolaire inférieures gauches. A droite, photographie montrant des premières et secondes prémolaires inférieures droites jaune et petites. *Kida et coll., 2002.*

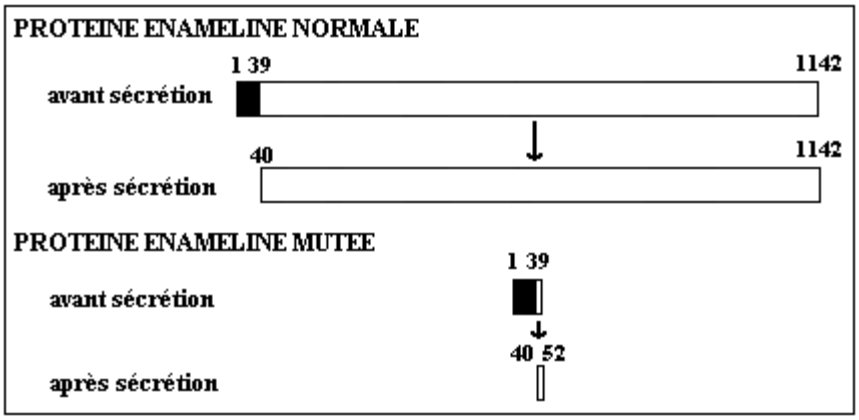
De plus, trois identifications de la mutation g.8344delG prouvent que cette région est un « point chaud mutationnel » du gène énaméline. (73)

4.2.1.6.2.4.3 La mutation rapportée par Mardh *et al* 2002 (g.2382A→T ; p.K53X) : **(101)**

Dans cette étude, six familles Suèdoises avec une **ADAI hypoplasique locale** présentent une même mutation du gène ENAM.
Elle représenterait 27% des cas d'AI en Suède. (60)

Elle consiste en la substitution d'une base dans l'exon 5 du gène.
Il s'agit d'une mutation non-sens puisque le changement d'acide aminé qui en découle aboutit à l'apparition d'un codon stop au lieu d'une lysine.

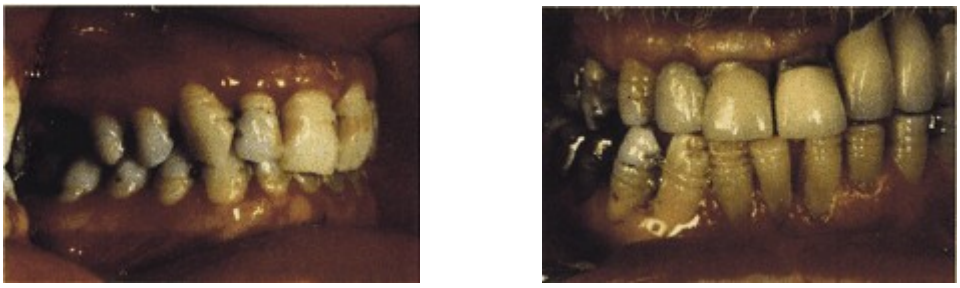
La phase ouverte de lecture n'est alors que de 52 codons, comparé aux 1142 codons de l'ARNm normal.
Du fait de la suppression du peptide signal constitué de 39 acides aminés, la protéine sécrétée ne fait plus que 13 acides aminés au lieu de 1103. (101)



Représentation schématique de l'effet de la mutation g.2382A>T sur la protéine énaméline. *D'après Ozdemir et coll., 2005.*

L'allèle muté est donc un allèle qui a perdu sa fonction provoquant un phénotype par haploinsuffisence pour les différents produits de clivage (32kDa, 25kDa et 34kDa). (57, 101)
Considérant la très petite taille de la protéine énaméline mutée, il est probable que celle-ci soit dégradée.

Le phénotype, homogène à l'intérieur et entre les familles, est une **ADAI hypoplasique locale, soit une forme douce d'amélogenèse imparfaite**.
La maladie se manifeste, dans l'émail, sous forme de bandes horizontales, de stries, de rainures qui encerclent la dent, ou sous forme de larges aires hypoplasiques.
Par ailleurs, **l'émail est d'épaisseur normale**. (54, 73, 101)



Photographies de la denture d'un patient ayant la mutation p.K53X.
Mardh et coll., 2002.

Même si cette mutation de l'exon 5 est retrouvée dans de nombreuses familles ayant une ADAI hypoplasique locale, elle n'est pas associée à tous les cas d'ADAI hypoplasique locale. (101)

4.2.1.6.2.4.4 La mutation rapportée par Hart et coll. 2003 (g.13185_13186insAG ; p.P422fsX448): **(57)**

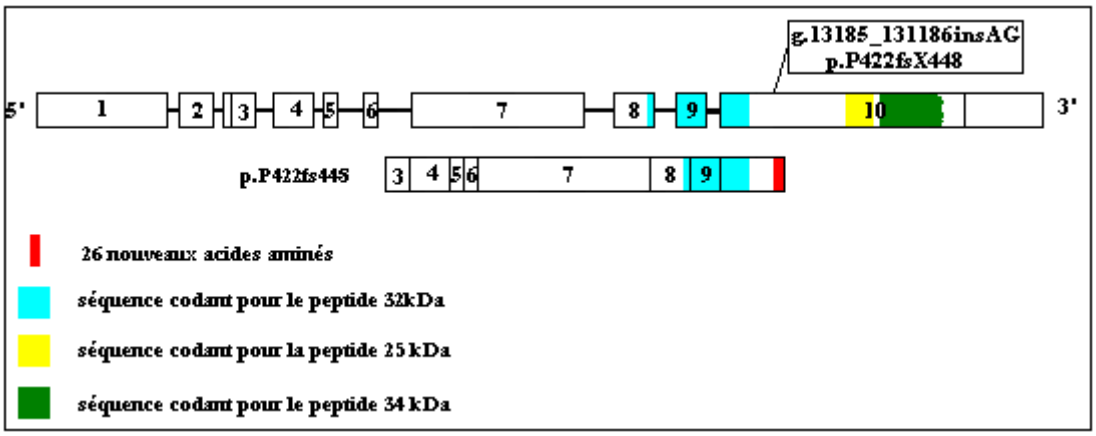
L'étude porte sur vingt familles consanguines avec une **amélogenèse imparfaite à transmission autosomique récessive (ARAI)**.

Dans trois de ces familles, un patient (de chaque famille) présente une insertion de 2pb AG dans l'exon 10 du gène ENAM.
Ces trois patients sont homozygotes pour la même mutation g.13185_13186insAG.

Le codon pour l'acide aminé correspondant est changé de CTG à CTA, et code toujours pour une Leucine.
Mais, les nucléotides supplémentaires produisent un changement de la trame de lecture et une terminaison prématurée de la protéine au codon 448.

La protéine qui en découle ne fait que 447 acides aminés dont les 421 premiers sont normaux et les 26 suivants sont « nouveaux » par le changement de la trame de lecture.

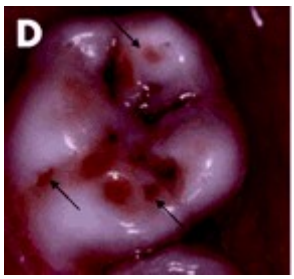
Cette mutation se situe en aval des autres mutations de ENAM précédemment décrites, ainsi une quantité normale de l'énaméline 32kDa est produite tandis que les produits de clivage 25 et 34kDa sont touchés. (57)



Représentation schématique de la situation spatiale de la mutation g.13185_13186insAG du gène ENAM et de son effet sur la protéine énaméline (p.P422fsX448). *D'après Stephanopoulos, 2005.*

Les trois patients présentent **un phénotype d'ARAI hypoplasique généralisé ainsi qu'une malocclusion de classe II squelettique avec béance antérieure**.

Par ailleurs, **tous les porteurs hétérozygotes de la mutation ont des défauts locaux d'émail piqueté hypoplasique nommés LHED** (pour *localised circumscribed hypoplastic enamel defects*). Ces défauts sont visibles au niveau des **surfaces vestibulaires des incisives, des canines** et au niveau des **surfaces occlusales des canines, prémolaires et molaires**. **Aucun ne présente une amélogenèse imparfaite ou une béance**. (57)



Photographie de la denture d'un patient hétérozygote pour la mutation ENAM g.13185_13186insAG. Notons les défauts locaux d'émail piqueté hypoplasique sur les cuspides des molaires.
TC Hart et al., 2003.

C'est la première identification d'une mutation spécifique d'un gène associée avec cette altération limitée du développement de l'émail.

Le phénotype est donc dose dépendant de telle sorte que l'ARAI hypoplasique généralisée avec une malocclusion et une béance se transmet comme un trait récessif, alors que l'émail piqueté se révèle être un trait dominant.

C'est pourquoi, la mutation g.13185_13186insAG n'engendrerait pas d'amélogenèse imparfaite lorsqu'il est présent à l'état hétérozygote. (57)

4.2.1.6.2.4.5 La mutation rapportée par Kim et coll., en 2005 (g.4806A>C, p.M71_Q157del) : **(73)**

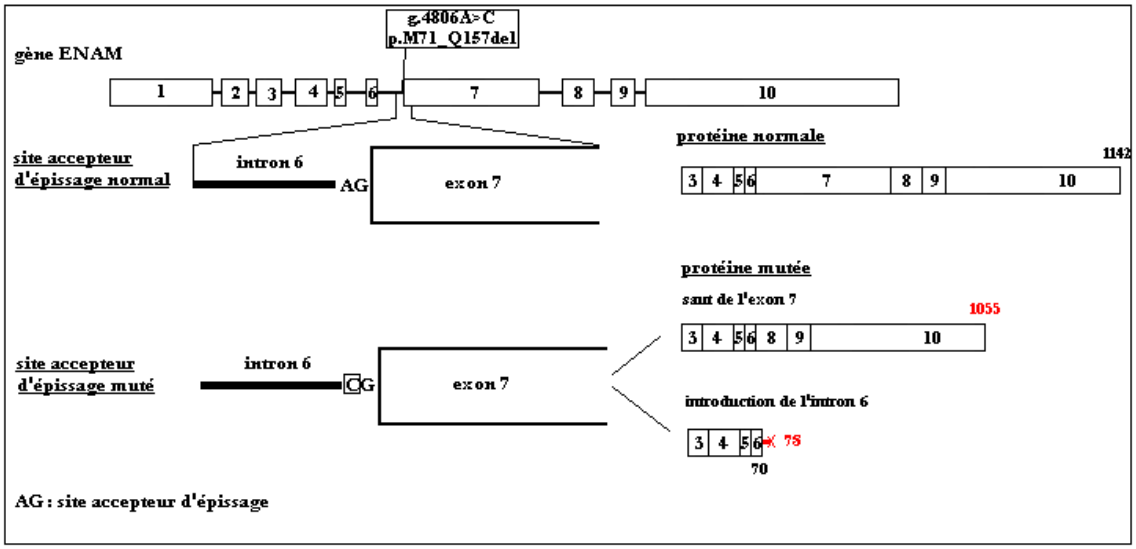
La mutation altère le site accepteur d'épissage de l'intron 6.

Deux issues défectueuses de l'épissage sont possibles :
La première est l'inclusion de l'intron 6 soient 1615 pb. Il n'y aurait pas de changement de la trame de lecture mais l'insertion de multiples codons stop précédant la plus grande partie de la protéine.

La traduction de ce transcrit ajouterait 8 nouveaux acides aminés aux 70 précédant non changés (dont les 39 premiers appartiennent au peptide signal) et se terminerait après 78 acides aminés. (152)

Cet ARNm tendrait à être dégradé.

L'autre scénario possible serait le saut de l'exon 7, c'est à dire la délétion des intron 6-exon 7-intron 7 comme s'il s'agissait d'un seul intron.
Le résultat serait un maintien de la trame de lecture mais une délétion de 87 acides aminés.



Représentation schématique du site accepteur d'épissage de l'intron 6 du gène ENAM et des possibles conséquences au niveau protéique d'une mutation dans ce domaine. *D'après Hu et Yamakoshi, 2003.*

La protéine mutée contiendrait encore les segments qui sont normalement générés par les clivages protéolytiques, tels que les fragments d'énaméline 25, 32 et 34kDa. Mais l'énaméline intacte (186kDa) et les grands produits de clivage (155, 142, 89kDa) localisés près du front de minéralisation seraient significativement altérés. (73, 152)

Dans la famille décrite, **le phénotype est une ADAI hypoplasique** présentant des **rainures horizontales d'émail très hypoplasique**. (73, 122)

4.2.1.6.2.4.6 Deux mutation ont été rapportées par Ozdemir et coll. 2005 (g.12663C>A ; p.S246X et g.12946_12947 ; p.V340_M341insSQYQYCV) : **(121)**

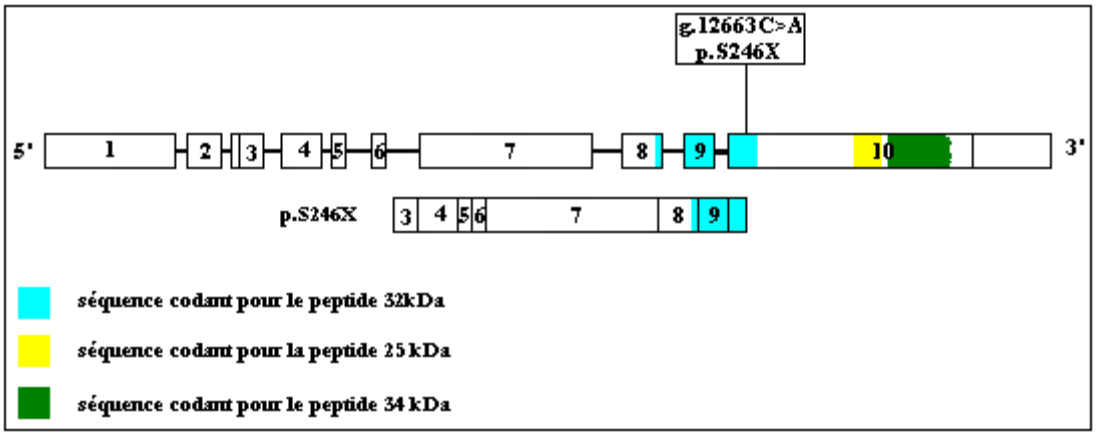
On décrit dans ce rapport deux nouvelles mutations dans deux familles turques avec une amélogenèse imparfaite hypoplasique distribuée autosomiquement.

L'une est une substitution non-sens (g.12663C>A) associée à une amélogenèse imparfaite de type autosomique dominante hypoplasique locale.
L'autre est une insertion de 21pb (g.12946_12947) qui se manifeste sous forme récessive. (121)

4.2.1.6.2.4.6.1 La mutation g.12663C>A :

L'exon 10 est concerné par cette mutation qui entraîne, immédiatement après celle-ci, l'apparition d'un codon stop. La protéine ne fait que 246 acides aminés.

Ainsi, on perd les produits de clivage 25, 32 et 34kDa.



Représentation schématique de la situation spatiale de la mutation g.12663C>A sur la gène ENAM et de son effet sur la protéine (p.S246X).
D'après Stephanopoulos et coll., 2005.

Le phénotype peu sévère obtenu résulte de l'haploinsuffisence pour ces trois produits de clivage.

Nous avons vu précédemment, chez Mardh et coll. en 2002, qu'une haploinsuffisence en énaméline (protéine mutée de 13 acides aminés) résultait en un phénotype d'ADAI hypoplasique locale, donc, peu sévère.

Ici, l'haploinsuffisence en énaméline a également pour résultat une ADAI hypoplasique locale; cependant, la protéine de 246 acides aminés est suffisamment grosse pour exercer un effet négatif dominant sur la formation de l'émail.
Le phénotype est donc plus marqué que celui décrit par Mardh pour lequel la protéine de 13 acides aminés était sans doute dégradée.

Cela a pour conséquence clinique **une forme hypoplasique locale d'ADAI qui touche les surfaces occlusales et les extremités cuspidiennes des prémolaires, ainsi que des surfaces palatines/linguales des incisives et canines**.



Photographie de la surface occlusale maxillaire d'un patient présentant une forme hypoplasique locale d'AI. *Ozdemir et coll., 2005.*

La sévérité clinique de cette mutation est intermédiaire entre l'AI hypoplasique lisse (Rajpar, 2001) et l'AI hypoplasique locale sous forme de stries (Mardh, 2002).

Les petites différences phénotypiques entre ces deux phénotypes locaux (Mardh et coll. 2002 et Ozdemir et coll. 2005) reflètent la complexité de la formation de l'émail. (121)

4.2.1.6.2.4.6.2 La mutation g.12946_12947ins :

Il s'agit de la deuxième mutation d'insertion concernant l'exon 10.
Hart et coll. en 2003 avait effectivement décrit une insertion de 2pb dans l'exon 10 associée à une ARAI (g.13185_13186AG).
Les individus homozygotes pour cette mutation avaient une AI hypoplasique généralisée et une béance antérieure, tandis que les porteurs hétérozygotes avaient tous un émail localement et circonférenciellement piqueté.

Ozdemir et coll. décrivent le même phénotype d'émail.

La découverte d'une deuxième mutation ENAM qui aboutit au même phénotype (**émail piqueté localisé comme trait dominant et émail hypoplasique fin généralisé comme trait récessif**) confirme les effets du dosage du gène ENAM sur le phénotype dentaire.

La mutation a lieu après le site de clivage du peptide 32kDa.
Bien que les sites de clivage 25 et 34kDa soient toujours présents, l'addition de 7 acides aminés changerait la conformation de la protéine.
Alors, soit le changement de conformation perturbe les clivages de la protéine soit il altère la fonction de ces produits de clivage.

Les dents des individus homozygotes pour la mutation sont jaunâtres et hypoplasiques en cohérence avec une AI hypoplasique généralisée tandis que les porteurs hétérozygotes de la mutation ont des défauts d'émail piqueté. (121)

4.2.1.6.2.5 Conclusion :

- Les phénotypes d'émail des mutations ENAM seraient donc dose-dépendants avec la forme généralisée fine, qui est distribuée comme trait dominant ou récessif, et la forme douce localisée piquetée circulaire distribuée comme trait dominant. (121, 152)

- Quand la **quantité d'énaméline est réduite**, due à l'haploinsuffisence, un phénotype d'**émail hypoplasique localisé** est observé.
Il est caractérisé par des rangées de puits, des rainures ou de larges aires hypoplasique (Mardh et coll. 2002).

En revanche, lorsqu'il existe une **altération nette de la structure de la protéine** énaméline, par exemple par délétion d'un exon, un phénotype plus sévère résulte de l'effet négatif dominant par «empoisonnement » de la matrice (Hart et coll. 2003).
Dans de tels cas, un piquetage horizontal et des sillons peuvent être observés.

Mais ces rainures ne sont pas facilement observables à cause de **la finesse généralisée de la couche d'émail**. (73)

- **Toutes les mutations de ENAM identifiées à ce jour résultent en une hypoplasie de l'émail** mais la sévérité des hypoplasies varie considérablement en fonction de la mutation y compris parmi les individus ayant la même mutation.

- A ce jour, seules les mutations du gène ENAM ont été reconnues comme responsables de l'ADAI, en l'occurrence de forme hypoplasique.
Cependant, une autre forme d'ADAI existe et a été exclue de ce locus contenant le gène ENAM.
D'autres gènes seraient donc impliqués dans l'étiologie des formes dominantes autosomiquement héritées de l'amélogenèse imparfaite. (62)

- Dans l'étude de Hart et coll., en 2003, sur les vingt familles présentant une ARAI, il n'a été trouvé que trois familles avec une mutation de ENAM. Cela montre également une **hétérogénéité génétique** pour cette forme d'AI. D'autres loci sont donc responsables de la forme non syndromique d'amélogenèse imparfaite autosomique récessive.

- **Les défauts localisés de l'émail** sont communément observés chez l'Homme. Ils ont été étudiés chez bon nombre de populations humaines et chez les primates. Jusqu'ici, des **facteurs étiologiques acquis** tels que l'alimentation, un stress, un traumatisme, un état fébrile, une infection ont été mis en avant pour les expliquer.
Cependant, les découvertes récentes montrent que des **mutations génétiques** récessives de ENAM joueraient un rôle significatif dans l'étiologie des défauts locaux d'émail piqueté hypoplasique (LHED) sans aboutir à une réelle amélogenèse imparfaite.
C'est pourquoi il est suggéré que le « poids » des facteurs génétiques est plus important que ce qui avait été précédemment cru dans l'étiologie de ces défauts amélaires.

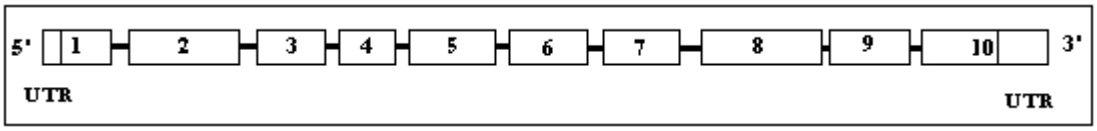
Ainsi, d'autres mutations alléliques de ENAM comme des mutations d'autres gènes en rapport avec l'émail seraient la cause de ces défauts. (57)

4.2.1.6.3 MMP20 :

Le gène MMP20 code pour une **protéase calcium-dépendante** qui est un membre de la **famille des métalloprotéinases de la matrice** (MMPs) : **l'énamélysine**.
A ce jour, MMP20 est considéré comme un gène spécifique de la dent.
La protéine énamélysine est sécrétée par les pré-améloblastes, les améloblastes et les odontoblastes.
Pendant la formation de l'émail, le gène MMP20 est exprimé, de façon prédominante, pendant les phases sécrétoire et transitionnelle. (52, 152)

4.2.1.6.3.1 Le gène MMP20 :

Le gène MMP20 est localisé sur le chromosome 11 (**11q22.3-q23**).
Il est composé de 10 exons (tous codants) et de 9 introns. (152)



Représentation schématique du gène MMP20.
D'après Stephanopoulos et coll., 2005.

4.2.1.6.3.2 La protéine traduite :

Elle comprend 483 acides aminés dont un peptide signal de 22 acides aminés. (152)

4.2.1.6.3.3 La protéine sécrétée et ses domaines fonctionnels :

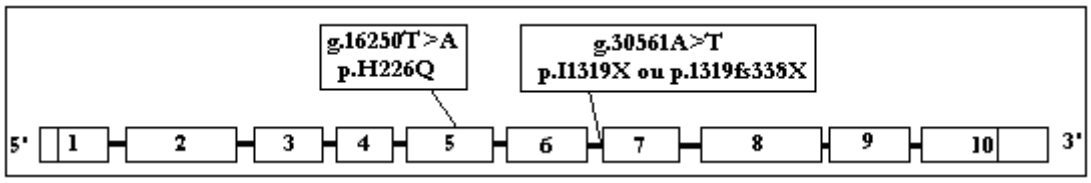
Puisqu'il s'agit d'une enzyme, la proprotéine (forme inactive) est constituée de 461 acides aminés alors que la forme active a 376 acides aminés. (152)

Comme toutes les protéases, elle possède un **domaine catalytique et un domaine de liaison au substrat**.
De plus, elle présente un **domaine hémopexine** qui serait fonctionnellement important pour la localisation du substrat ou pour sa liaison afin de faciliter le clivage des protéines de l'émail.

L'énamélysine est la **protéase la plus précoce** pendant l'amélogenèse.

Elle représente l'activité protéolytique prédominante de la phase de sécrétion de la matrice de l'émail ; elle est essentielle pour la transformation des protéines de l'émail (cf. « L'enzyme énamélysine », p102). (60, 74, 152)

4.2.1.6.3.4 Les mutations décrites :



Représentation schématique des mutations du gène MMP20 découvertes à ce jour.
D'après Stephanopoulos et coll., 2005.

4.2.1.6.3.4.1 La mutation rapportée par Kim et coll. 2005 (g.30561A>T ; p.0 ou p.I319X ou p.I319fs338X) : **(74)**

Kim et coll. ont identifié une mutation homozygote dans le gène MMP20 chez deux patients affectés d'une famille ayant une **AI autosomique récessive hypomature pigmentée**.

La mutation détruit le site accepteur d'épissage à la fin de l'intron 6 (AG→TG).
Deux issues d'épissage défectueux sont probables.
Les deux introduisent un codon de terminaison de traduction en amont dans l'ARNm.

Dans le premier scénario, la rétention de l'intron 6 dans l'ARNm générerait un grand ARNm avec une traduction qui se terminerait dans le premier codon de l'intron retenu (p.I1319X).
Dans le second scénario d'épissage, l'exon 7 ne serait pas reconnu en tant que tel par la machinerie d'épissage et serait éliminé avec les introns 6 et 7.
Le saut de l'exon 7 changerait la trame de lecture et introduirait 19 « nouveaux » acides aminés avant la terminaison de la traduction (p.I1319fs338X).
Il semble probable que peu d'ARNm défectueux survivent pour être traduits (p.0).

Si quelques protéines étaient synthétisées, elles consisteraient en une protéine énamélysine de 318 acides aminés (scénario 1) et/ou une protéine énamélysine normale jusqu'au 318ème plus une extension non-fonctionnelle de 19 acides aminés (scénario 2).

Les déficits principaux prédits par la mutation seraient provoqués par une réduction de l'activité de l'énamélysine à cause de la dégradation de ses ARNm et à travers la perte d'un domaine hémopexine fonctionnel.

La conséquence majeure d'une activité diminuée de la protéine serait un manque de transformation des protéines de l'émail pendant la phase sécrétoire de l'amélogenèse, ainsi qu'une absence d'activation de la kallikréine 4 en début de la phase de maturation.

Or, cette absence de transformation des protéines de l'émail lors de la phase sécrétoire empêche l'ultime élimination de la matrice organique pendant la maturation de l'émail. (74, 152)

L'émail synthétisé est fortement pigmenté par rétention de ces protéines.
La surface de l'émail des sujets homozygotes pour la maladie présente des tâches marron-grisâtre et un aspect rugueux et mate.
On observe aussi des pertes d'émail par fracture de celui-ci.
Radiographiquement, la couche d'émail est plus opaque que la dentine sous-jacente mais tout de même moins que l'émail normal.
Une béance est à noter. (74, 77)

4.2.1.6.3.4.2 La mutation rapportée par Ozdemir et coll. 2005 (g.16250T>A ; p.H226Q) : **(122)**

Cette étude décrit une **AI hypomature autosomique récessive** dans une famille turque.
L'origine de cette amélogenèse imparfaite est une mutation non-sens correspondant à la substitution d'une paire de base dans l'exon 5 du gène MMP20.

Elle entraîne le changement du résidu conservé His226, qui représente l'un des trois sites actifs du domaine catalytique de la protéine.

Cette substitution abolit l'activité protéolytique de l'énamélysine.
La perte complète de l'activité protéolytique de l'enzyme empêcherait la transformation et la dégradation des protéines de la matrice de l'émail.

Cela a pour effet des défauts qualitatifs de formation de l'émail.

Les individus homozygotes pour la mutation ont une AI hypomature ainsi qu'une béance antérieure.
Le rapport montre aussi une **attrition des faces occlusales des premières molaires.**

Quant aux porteurs hétérozygotes de la mutation, ils n'ont aucun phénotype d'émail suggérant qu'un seul allèle MMP20 fonctionnel est suffisant pour un développement normal de l'émail. (122)

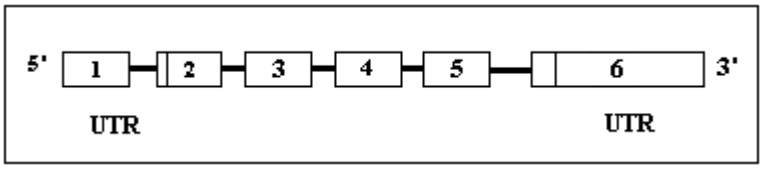
4.2.1.6.4 KLK 4 :

Le gène KLK4 code pour une **protéase** qui appartient à la famille des kallikréines qui elle-même appartient à la super famille des sérine protéases.

Au niveau dentaire, **la kallikréine 4** est exprimée par les améloblastes et les odontoblastes.
Son expression par les améloblastes commence pendant le stade de transition et continue tout au long du stade de maturation de l'émail.
L'activité KLK4 observée à la jonction amélo-dentinaire pendant la phase sécrétoire est due à l'expression odontoblastique du gène. (52, 152)

4.2.1.6.4.1 Le gène KLK4 :

Le gène KLK4 est situé à proximité du télomère du chromosome 19 humain.
Il a été cartographié en **19q13.4**, une région qui contient 15 gènes de kallikréine de différents tissus.
Il consiste en six exons dont cinq sont codants, et cinq introns. (52, 152)



Représentation schématique du gène KLK4. *D'après Stephanopoulos et coll., 2005.*

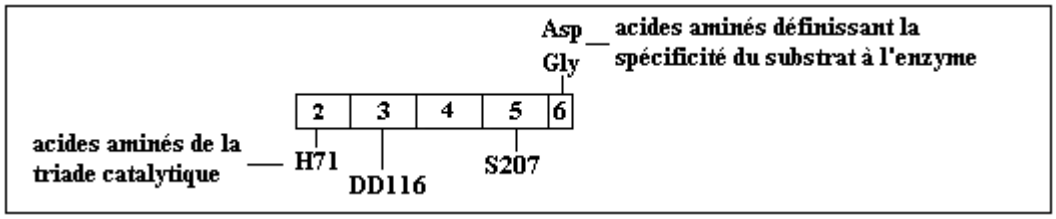
4.2.1.6.4.2 La protéine sécrétée :

Pendant la formation de l'émail, la kallikréine 4 est sécrétée par les odontoblastes et les améloblastes sous une forme inactive de 230 acides aminés. (52)

4.2.1.6.4.3 L'enzyme kallikréine 4 et ses domaine fonctionnels:

La kallikréine 4 est rendue active par la suppression de 6 acides aminés par une autre protéase, l'énamélysine.

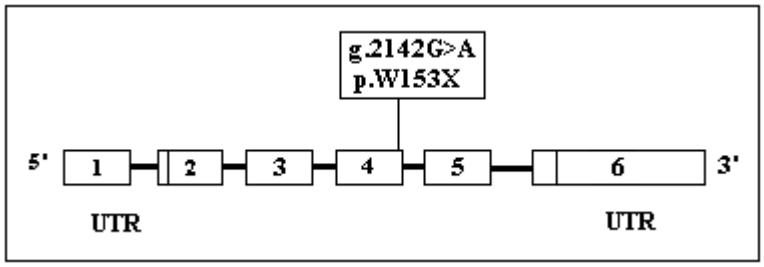
Le domaine essentiel pour l'activité protéolytique de la kallikréine 4 est **la triade** caractéristique **des acides aminés catalytiques**.
D'autre part, une Asparagine et une Glycine, codées par l'exon 6, forment **une poche qui définit la spécificité du substrat de l'enzyme**.



Représentation schématique des différents domaines fonctionnels de l'enzyme KLK4.

La kallikréine 4 est **l'enzyme prédominante responsable de la dégradation des protéines de l'émail pendant le stade de maturation de l'émail**.
Elle a donc un rôle dans la minéralisation de l'émail
(voir les propriétés, les domaines fonctionnels et les rôles de la kallikréine 4 dans « Le stade de maturation », p105). (52, 152)

La mutation identifiée par Hart et coll. en 2004 (g.2142G>A ; p.W153X) :*(52)*



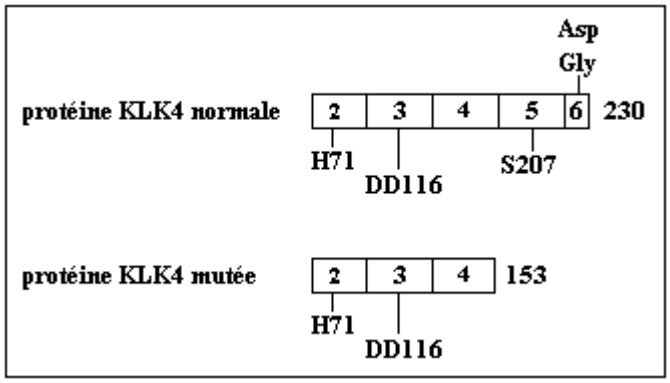
Représentation schématique de la localisation de la mutation du gène KLK4 décrite à ce jour. *D'après Stephanopoulos et coll., 2005*.

Il s'agit de la première mutation identifiée dans un gène de la famille des protéases, le gène KLK4.

Elle consiste en une substitution d'un nucléotide guanine en adénine sur l'exon 4 du gène KLK4.

Elle résulte en une protéine tronquée de 153 acides aminés ayant perdu le S207 de la triade catalytique, indispensable à l'activité protéolytique de cette sérine protéase.

Elle provoquerait aussi la perte des deux acides aminés Asparagine et Glycine pour la spécificité du substrat.



Représentation schématique de la protéine Kallikréine 4 normale et de la protéine Kallikréine 4 mutée suite à une substitution G>A dans l'exon 4 du gène.

Ainsi, il semble improbable que la protéine mutée puisse être fonctionnelle et transformer les protéines de la matrice de l'émail de manière cinétiquement normale.

La perte de la fonction de la kallikréine 4 interférerait avec le stade de maturation du développement de l'émail, puisque c'est à ce stade qu'elle est exprimée à son maximum.

Bien que la croissance des cristaux soit normale en longueur, une kallikréine 4 anormale provoque une croissance incomplète des cristaux d'émail en épaisseur ou en largeur probablement due à la rétention des protéines de la matrice.
La déposition finale de 15 à 20% de minéral supplémentaire n'a donc pas lieu.
L'émail en résultant est d'épaisseur normal mais incomplètement minéralisé. (52)

Le phénotype clinique montre des dents ayant une **teinte générale jaune-brune qui affecte les dentures temporaire et permanente**.
On observe **une perte d'émail par fracture et usure au niveau des faces occlusales et une nette réduction de la densité de l'émail à la radiographie. Les dents sont sensibles au stimuli froid et chaud et sont douloureuses à la mastication**. (52, 77)



Photographie de la denture d'une patiente atteinte de ARAI hypomature avec des dents temporaires et permanentes de teinte jaune-brun. *P.S. Hart et al., 2004.*

La rareté de cette ARAI hypomature dans la population suggère que les mutations du gène KLK4 ne sont pas fréquentes. Dans le cas de la famille décrite dans cette étude, les résultats argumentent en faveur d'allèles identiques hérités d'un ancêtre commun. (52)

4.2.1.6.4.5 Conclusions :

- A l'heure actuelle, trois gènes (ENAM, KLK4 et MMP20) peuvent être à l'origine d'une ARAI de formes différentes (74):

  - des mutations récessives de ENAM peuvent provoquer une ARAI hypoplasique,
  - des mutations dans les gènes codant pour des protéases (KLK4 et MMP20) engendrent une ARAI hypomature. (74)

- Une comparaison des phénotypes dentaires des malades ayant une mutation des gènes KLK4 ou MMP20 montre qu'ils partagent beaucoup de traits cliniques similaires. (152)

- Dans le rapport d'Ozdemir et coll. en 2005, l'étude portait sur 15 familles turques ayant une ARAI hypomature.

Seule une mutation de MMP20 a été détectée.

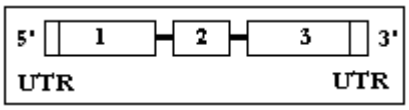
14 des 15 familles étudiées n'ont pas de mutations détectables de KLK4 ou de MMP20 suggérant que d'autres gènes sont responsable de la majorité des AI hypomature dans la population turque. (122)

4.2.1.6.5 DLX3 :

Le gène DLX3 fait partie de la famille des **gènes à homéobox**. (152)
Il est exprimé dans les améloblastes, les odontoblastes, les chondrocytes et les ostéoblastes.

4.2.1.6.5.1 Le gène DLX3:

Il est situé sur le chromosome 17 dans la région **17q21.3-q22**.
Il s'agit d'un petit gène de 3 exons avec l'homéodomaine localisé au niveau des exons 2 et 3. (152)



Représentation schématique du gène DLX3. *D'après Dong et coll., 2005.*

4.2.1.6.5.2 La protéine Dlx3 :

La protéine codée par DLX3 est une protéine de 287 acides aminés qui contient un homéodomaine de 60 acides aminés (acides aminés 129 à 188).

La protéine partage avec toutes les autres protéines DLX des domaines de liaison à l'ADN, en particulier l'homéodomaine qui est un élément majeur de liaison à l'ADN.
Notons que le facteur de transcription Dlx3 régulerait le gène de l'amélogénine (AMEL) (cf. les propriétés, les domaines fonctionnels et les rôles de Dlx3 dans « Les gènes à homeobox divergents », p41 et « Les amélogénines », p100). (44, 152)

4.2.1.6.5.3 La mutation décrite par Dong et coll., en 2005 : *(35)*

Dong et coll. ont montré qu'une mutation de l'homéodomaine du gène DLX3 est associée à **une amélogenèse imparfaite hypoplasique-hypomature avec un taurodontisme (AIHHT), transmise sous forme autosomique dominante**.

C'est une délétion de 2pb (CT) de l'exon 3 provoquant un changement de lecture qui altère les deux derniers acides aminés de l'homéodomaine.
Un codon stop prématuré apparaît tronquant la protéine de 88 acides aminés.

On a donc la perte du domaine d'activation situé en C-terminal.
Or la seule perte d'un de ces domaines entraîne la perte complète de la fonction du facteur de transcription DLX3.
Ainsi, DLX3 serait encore transloqué dans le noyau (région N-terminale intacte) mais resterait inactif (par perte de la région C-terminale).

L'émail décrit dans ce rapport est fin, dur avec des chambres pulpaires élargies. (35, 152)
La présence d'un taurodontisme fait penser que la dentinogenèse est aussi perturbée.

4.2.1.6.5.4 DLX3 et le syndrome tricho-dento-osseux :

Le syndrome tricho-dento-osseux est un syndrome autosomique-dominant caractérisé par des anomalies variables des cheveux (cheveux bouclés ou crépu pendant l'enfance), des os (diminution de l'épaisseur et de la densité) et des dents (**hypoplasie et taurodontisme**).

On observe donc les mêmes signes dentaires que pour l'amélogenèse imparfaite hypoplasique-hypomature avec taurodontisme (AIHHT).

Cependant, ces deux maladies sont des **maladies distinctes car elles sont dues à des mutations distinctes de DLX3**.

En effet, dans le syndrome tricho-dento-osseux, une délétion de 4pb en dehors de l'homéodomaine de l'exon 3 du gène DLX3 a été détectée chez les patients porteurs de cette maladie tronquant la protéine de 32 acides aminés et de ce fait la région C-terminale. (35)

Enfin, deux autres gènes sont des candidats potentiels pour l'amélogenèse imparfaite. Aucune mutation, à ce jour, n'y a été détectée. (152)

4.2.1.6.6 AMBN :

Le gène de l'améloblastine (AMBN) est fortement exprimé dans les améloblastes et en quantité plus faible dans les pré-odontoblastes et odontoblastes, alors qu'une expression modérée est observée dans la gaine épithéliale de Hertwig.
Il code pour une protéine : l'améloblastine, également nommée améline ou sheatline qui compte pour 5% des protéines totales de la matrice organique de l'émail.

Le gène AMBN est localisé sur le chromosome 4 humain dans la région 4q21, proche du gène de l'amélogénine et d'autres gènes qui codent pour les SIBLINGs.
Il est considéré comme gène candidat pour l'amélogenèse imparfaite car il est cartographié à l'intérieure de la région critique pour l'Amélogenèse Imparfaite Autosomique Dominante.
Cependant le gène AMBN a pour l'instant été exclu en tant que responsable de la maladie par des analyses mutationnelles à l'intérieur de familles ayant une amélogenèse imparfaite. (152)

4.2.1.7 CONCLUSIONS :

- **La consanguinité** serait un facteur important d'apparition d'une Amélogenèse Imparfaite Autosomique Récessive puisque des individus liés familialement ont plus de probabilité de partager le même allèle muté.
La diversité des phénotypes d'émail observée dans l'ARAI est remarquable.
Elle serait indicatrice d'un grand nombre de gènes potentiellement responsables. (77)

- La présence de multiples familles, non liées, avec la même mutation suggère que le site particulier d'un gène donné aurait un risque augmenté pour des mutations *de novo* comparé à d'autres régions du même gène. (54)

- **Une théorie simple pourrait expliquer, grossièrement, les différents types d'AI en fonction du moment où la protéine mutée doit agir pendant l'amélogenèse**.

Ainsi, les défauts les plus précoces affectent la formation de la jonction amélo-dentinaire et résultent en une couche d'émail qui se détache facilement de la dentine sous-jacente.

Un défaut sévère bloquerait la formation ultérieure de l'émail et provoquerait une agénésie de l'émail. Il n'y a presque pas de traces d'émail clinique ou radiographique. Cliniquement, les dents sont marron jaunâtre, très espacées et d'aspect rugueux.

Les défauts qui ont lieu pendant la phase sécrétoire de l'amélogenèse interfèrent avec l'élongation du cristal et conduisent à une couche d'émail pathologiquement fine ou hypoplasique.

Les défauts se produisant pendant la phase de maturation de l'amélogenèse perturbent la suppression de la matrice organique et empêchent la formation d'une couche d'émail dure. Ces mutations donnent naissance à des formes d'AI définies comme molle ou hypomature. Les couronnes dentaires sont de taille normale et viennent au contact des dents adjacentes. En revanche, l'émail est tacheté, jaune brunâtre, sa dureté est réduite et sa radiodensité se rapproche de celle de la dentine.

Parfois, on observe un problème de minéralisation de la matrice organique qui a pour résultat un émail hypocalcifié. La couche d'émail est ou n'est pas d'épaisseur normale. Mais surtout, sa dureté est extrêmement diminuée. Ainsi, les dents s'usent rapidement après leur éruption. (60)

- **Une étude réalisée par Hart en 2003 sur 45 familles présentant une AI autosomique dominante hypocalcifiée n'a montré aucun gène responsable de cette forme parmi la liste des sept gènes candidats.**
Et pourtant, il s'agit de la **forme autosomique dominante la plus répandu en Amérique du Nord**.
On observe au niveau des dents hypocalcifiées, **une nette diminution du composant minéral et une augmentation du contenu protéique**, comparé à l'émail normal.

Tous les individus affectés ont des **dents d'une teinte jaune-brune similaire et une perte d'émail pathologique due à l'usure et à la fracture**.
De plus, ces patients présentent une **hypersensibilité variable** allant d'un inconfort dentaire sévère avec seulement une stimulation thermique ou chimique minimale, à une sensibilité dentaire normal.
Radiologiquement, la densité de l'émail est similaire à celle de la dentine.
Ce type commun d'AI est le résultat d'une altération d'un gène qui n'est pas connu ou qui n'est pas considéré comme un acteur majeur de la formation de l'émail. (55)

- **La liste courante des gènes candidats pour l'AI est insuffisante pour identifier le gène à l'origine du défaut dans la majorité des familles**.
En effet, cette liste est impliquée dans moins de la moitié de tous les cas d'amélogenèse imparfaite.
Ce qui signifie que nos connaissances sont moins importantes que ce que l'on croyait sur les gènes/protéines essentiels à la formation de l'émail.

Quels seraient alors les autres gènes candidats pour l'AI ?
Il est spéculé que des composants supplémentaires de la matrice extracellulaire de l'émail restent non identifiés.
Il est également suggéré que certains gènes/protéines spécifiquement impliqués dans la cytodifférenciation et la fonction des améloblastes attendent d'être découverts. (77)

L'avancée des connaissances concernant les étiologies génétiques des amélogenèses imparfaites nous permettra d'établir d'avantage de correlations génotype/phénotype.

Ces corrélations auraient d'importantes implications pour la compréhension des mécanismes moléculaires conduisant aux phénotypes d'émail uniques. (54)
Par conséquent, notre habilité a déterminer un diagnostic précis sera augmentée.
De plus, nos connaissances nous conduiront à faire de meilleures prédictions sur les types d'AI associées à des problèmes tels que les béances squelettiques et à sélectionner les approches de traitement les plus optimales pour chaque cas d'AI. (152)

En étudiant les résultats de différentes procédures de restauration (bonding et vernis) pour chaque corrélation génotype/phénotype, les chirurgiens dentistes utiliseront le **diagnostic basé sur la génétique** pour choisir parmi les différentes options de traitement.
Ainsi, l'objectif sera de restaurer la denture de manière à atteindre les meilleurs résultats. (60)

- Même s'il est prévu une révision de la classification des AI vers une classification moléculaire, nos connaissances actuelles sur l'étiologie de cette affection ne permettent pas le développement d'une nosologie suffisamment robuste pour rendre compte de la diversité phénotypique observée.

C'est pourquoi, **la classification clinique des AI selon Witkop (1988)** rapportée par Aldred et coll., 2003 et Molla et coll., 2005 est encore utilisée de nos jours : (3, 105)

Type I hypoplasique :

IA- Hypoplasique piquetée, autosomique dominant,
IB- Hypoplasique localisée, autosomique dominant,
IC- Hypoplasique localisée, autosomique récessif,
ID- Hypoplasique lisse, autosomique dominant,
IE- Hypoplasique lisse, dominant lié à l'X,
IF- Hypoplasique rugueuse, autosomique dominant,
IG- Agénésie de l'émail, autosomique récessif.

Type II Hypomature :

IIA- Hypomature pigmentée, autosomique récessif,
IIB- Hypomature, récessif lié à l'X,
IIC- Couronne coiffée d'un émail blanc opaque, lié à l'X
IID- Couronne coiffée d'un émail blanc opaque, autosomique dominant.

Type III hypocalcifié :

IIIA- Hypocalcifiée, autosomique dominant,

IIIB- Hypocalcifiée, autosomique récessif.

Type IV Hypomature-Hypoplasique avec taurodontisme :

IVA- Hypomature-Hypoplasique avec taurodontisme, autosomique dominant,

IVB- Hypoplasique-Hypomature avec taurodontisme, autosomique dominant.

4.2.2 LA DENTINOGENESE IMPARFAITE :

Les maladies génétiques qui affectent principalement la formation de la dentine sont connues en tant que maladies structurelles héritées de la dentine. (97)

La dentinogenèse imparfaite (DGI) est un désordre autosomique dominant de la minéralisation de la dentine. (4)

Il s'agit de **la maladie génétique dentaire la plus fréquente.** (98)

4.2.2.1 Classification phénotypique:

Le système courant de classification des défauts héréditaires de la dentine est basé sur des signes cliniques et radiographiques.

La classification consiste en **deux types de dysplasie dentinaire** et **trois types de dentinogenèse imparfaite** soient cinq modèles différents de défauts dentinaires hérités. (71, 72)

Kim et coll., en 2005, cite la classification de Shields et coll. (1973) qui consiste à diviser la DGI en trois sous-groupes: (71)

- la dentinogenèse imparfaite de type I qui est associée à certaines formes d'ostéogenèse imparfaite,
- la dentinogenèse imparfaite de type II (DGI-II) ou dentine opalescente ou dysplasie de capdepont,
- et la dentinogenèse imparfaite de type III (DGI-III).

La DGI représente le groupe le plus commun de défauts dentinaires hérités. (97)

4.2.2.2 La Dentinogenèse imparfaite de type I :

4.2.2.2.1 Description de l'ostéogenèse imparfaite, modes de transmission et signes cliniques :

La DGI de type I est associée à certaines formes **d'ostéogénèse imparfaite** ou **« maladie des os de verre »** (fragilité osseuse, hyper laxité ligamentaire, fragilité de la peau, surdité, atteintes de l'œil, anomalies cardio-vasculaires).
Le phénotype de l'ostéogenèse imparfaite est très variable allant de la forme frustre à une forme létale à la naissance. La forme frustre signifie qu'un patient peut être porteur sain. On fera alors le diagnostic de la maladie si ce patient a un enfant présentant les signes cliniques de l'ostéogenèse imparfaite.

Une classification définissant cinq types d'ostéogenèses imparfaites est souvent utilisée.
Seuls les types I, III et IV peuvent être associés à une dentinogenèse imparfaite.
L'ostéogenèse imparfaite de type I est une forme modérée de la maladie avec peu de fractures et de déformations osseuses. De **transmission autosomique dominante**, elle est caractérisée par des sclérotiques (membrane externe du globe oculaire) de teinte bleue ou une dentinogenèse imparfaite (pour les sous-types Ib et Ic) et parfois une surdité tardive.
Le type III est une forme sévère mais non mortelle de la maladie avec des farctures survenant assez souvent avant la naissance, une déformation de la colonne vertébrale et une petite stature. De **transmission autosomique récessive ou dominante**, elle est caractérisée par des sclérotiques bleues et une dentinogenèse imparfaite dans 50% des cas.
Enfin, le type IV est une forme intermédiaire avec des déformation des os longs, du crâne et des vertèbres. De **transmission autosomique dominante**, elle est caractérisée par des sclérotiques normales avec ou sans dentinogenèse imparfaite. (145)

Comme tous les patients atteints de cette maladie n'ont pas forcément de DGI, il serait plus juste de dire : « une ostéogénèse imparfaite associée à une DGI » (OI/DGI).

Dans la dentinogenèse imparfaite de type I, les dents temporaires et permanentes sont marquées par une **teinte anormale, un aspect opalescent et une abrasion.**

Une oblitération des chambres pulpaires et des canaux radiculaires se produit peu après l'éruption dentaire et même parfois avant.

Le degré d'expressivité est variable. Même chez un individu, l'oblitération pulpaire sera totale pour certaines dents alors que pour d'autres la dentine sera d'apparence normale.

La prévalence de DGI dans l'ostéogénèse imparfaite serait de 20 à 73% selon le type d'ostéogénèse imparfaite. (71, 72)

4.2.2.2.2 COLIA 1 et COLIA 2 : gènes impliqués dans la DGI-I :

Le gène Collagène I α-1 (COLIA1) et le gène Collagène I α-2 (COLIA2) codent pour le **pro-collagène de type I**.

Le collagène de type I représente le groupe principal des protéines de la matrice extracellulaire dentinaire.
Il a un rôle clef dans la minéralisation de l'os et de la dentine.

Des mutations dans COLIA1 ou COLIA2 provoquent 90% des ostéogénèses imparfaites.

Parfois, la pénétrance réduite et le caractère peu sévère des traits squelettiques font de la DGI le principal signe clinique qui, avant tout signe osseux, peut conduire les cliniciens à faire le diagnostic d'ostéogénèse imparfaite. (72, 162)

4.2.2.3 La dentinogenèse imparfaite de type II (DGI-II):

4.2.2.3.1 Description, mode de transmission et signes cliniques :

- La DGI de type II perturbe la formation de la dentine à la fois dans les **dentures temporaire et permanente**, elle est aussi nommée **« dentine opalescente » ou dysplasie de capdepont**.

- Il s'agit d'un désordre **autosomique dominant**.

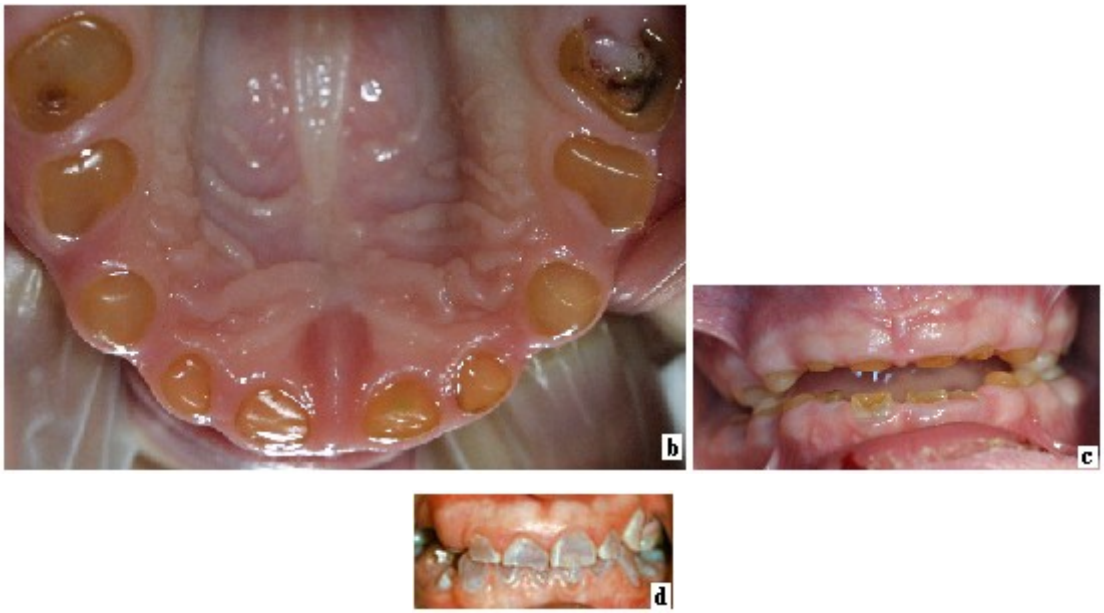
- Un aspect **opalescent, translucide** avec une **teinte anormale des dents (jaune, marron-ambrée ou gris bleutée)** représente un aspect caractéristique de cette anomalie.

L'émail, bien que normal, tend à se cliver de la dentine sous-jacente.

Ainsi, la dentine molle sous-jacente est exposée et subit alors une **abrasion** plus rapide qu'une dentine normale conduisant à un raccourcissement marqué des dents.

Des degrés variables d'abrasion sont observables, particulièrement pour les dents permanentes. (4, 97)





a : photographie de la denture d'un patient de 11 ans présentant une dentinogenèse imparfaite. Notons l'aspect caractéristique translucide et la teinte jaune-ambrée des dents.

b et c : photographie de la denture d'un patient de 6 ans présentant une dentinogenèse imparfaite. Notons la teinte ambrée et l'abrasion sévère des dents.[7]
d : photographie de la denture d. Notons la teinte gris-bleutée des dents.[8]

Radiographiquement, les dents ont des **couronnes de forme bulbeuse, dite en « tulipe »** à cause d'une constriction cervicale marquée.

Les chambres pulpaires et les canaux radiculaires deviennent progressivement partiellement ou totalement oblitérés par la formation continue de dentine anormale, mal minéralisée.

Les racines ont également tendance à être courtes.

Des infections péri-apicales sont également décrites. (4, 97)



Radiographie panoramique de la denture d'un patient présentant une dentinogenèse imparfaite. Notons la forme des dents en « tulipe », les oblitérations pulpaires et un abcès periapicale sur la 36.[9]

Les deux dentures sont atteintes mais les dents temporaires sont plus sévèrement touchées que les dents permanentes. (100)

La pénétrance de la DG-II est presque complète, **son expressivité est forte et plus uniforme à l'intérieur d'une famille comparée à la celle décrite pour la DGI-I.**

La fréquence des mutations *de novo* est faible. (100, 71)

4.2.2.3.2 Histologie :

Du point de vue histologique, la matrice dentinaire extracellulaire révèle une **diminution du composant minéral** par baisse significative du nombre des cristaux d'hydroxyapatite, et un contenu en eau augmenté.

Dans la DGI-II, la diminution du composant minéral serait de 33%.

[7] a, b et c : Pr Christine Frayssé, Chef du département de pédodontie de la faculté de chirurgie-dentaire de Nantes.
[8] www.mchoralhealth.org/PaediatricOH/mod3_5_4.htm
[9] www.cda-adc.ca/.../issue-10/594Figures.html.

Le nombre des tubuli dentinaires de la dentine circumplulpaire est diminué, les tubuli restants sont très irréguliers en taille et en direction, ce qui pourrait être le résultat de perturbations dans le processus de formation dentinaire.

Par ailleurs, la jonction amélo-dentinaire se présente, à l'état normal, sous forme d'une inter connexion entre les proéminences de l'émail et les indentations de la dentine.
En revanche, dans la DGI-II, la jonction amélo-dentinaire est anormale, lisse avec une lacune entre l'émail et la dentine.
Enfin, du **collagène de type III** a été anormalement trouvé dans la dentine. (97, 98, 151, 162)

4.2.2.3.3 Incidence :

L'incidence estimée de la DGI de type II se situe entre **1 pour 6000 et 1 pour 8000 naissances** aux Etats-unis, plaçant cette affection parmi les désordres autosomiques les plus communs affectant le genre humain. (4)

Remarque :
En France, il n'y a jamais eu d'enquêtes épidémiologiques recensant les patients ayant des anomalies du développement dentaire. Seule la littérature scientifique permet de nous faire une idée de leur incidence.
Le Dr Agnès Bloch-Zupan estime que, en France, les dentinogenèses imparfaites seraient moins nombreuses que l'estimation 1/6000 à 1/8000 et que les amélogenèses imparfaites seraient d'avantage observées que les dentinogenèses imparfaites. (11)

4.2.2.3 La dentinogenèse imparfaite de type III (DGI-III) :

La DGI de type III est un désordre autosomique dominant de la formation de la dentine qui fut, en premier, trouvée dans une population tri-raciale (Amérindiens, Américains d'origine africaine et Caucasiens d'origine européenne) au sud du Maryland et à Washington DC aux Etats-Unis.

Cette population est connue sous le nom de « BradyWine isolée ».
Elle représente un exemple typique de l'« effet fondateur » puisque la trace de l'ancêtre au gène défectueux a été retrouvé. Il s'agit d'un capitaine de la marine de Liverpool venu au Maryland en 1732 !

Cette population a la particularité de posséder la plus haute incidence de maladies génétiques dentaires avec une fréquence estimée de 1 pour 15 naissances.

La DGI-III touche les deux dentures. Comme pour la DGI-II, les dents sont de teinte anormale marron-ambrée.
Les manifestations cliniques peuvent différer de celles de la DGI-II ou de la DGI-I par la **présence de multiples expositions pulpaires**, **de chambres pulpaires et de canaux très élargis et par des défauts piquetés de l'émail**. (71, 97, 98)

Radiographiquement, les dents temporaires montrent un aspect considérablement variable allant d'oblitérations pulpaires à des **chambres pulpaires très élargies d'où un aspect de « dents coquillage »** (minéralisation de la dentine limitée après la formation initiale de la mantle dentine) en passant par des dents d'aspect normal.
Les racines, chez ces patients, sont plutôt courtes.

Cependant, le signe qui distingue la DGI-III (chambres pulpaires larges : « dents coquillages », spécialement pour les dents temporaires jeunes) a occasionnellement été observé dans des familles ayant une DGI, **en dehors de la population BradyWine**. (71, 97)

4.2.2.4 La dysplasie dentinaire de type I (DD-I) :

La dysplasie dentinaire de type I, connue sous le nom de « dent sans racine », est une maladie génétique rare autosomique dominante à l'origine d'une formation incomplète de la dent.

Elle se manifeste par une exfoliation prématurée des dents temporaires et permanentes.
L'émail et la dentine coronaire sont bien formés mais la dentine radiculaire présente une organisation histologique anormale.
Les patients présentent des couronnes d'apparence normale et des racines courtes, coniques ou absentes ainsi qu'une oblitération partielle ou totale de la chambre pulpaire de la couronne. (97)

4.2.2.5 La dysplasie dentinaire de type II (DD-II) :

La dysplasie dentinaire de type II est une affection rare autosomique dominante de la bio-minéralisation de la dentine qui **affecte principalement les dents temporaires**. Les dents temporaires sont **opalescentes** avec **une teinte anormale grisâtre ou brunâtre similaire à celle observée pour la DGI**.

Cependant, ces deux affections sont cliniquement distinctes, car dans la DD de type II, **les dents permanentes sont de teinte normale**.

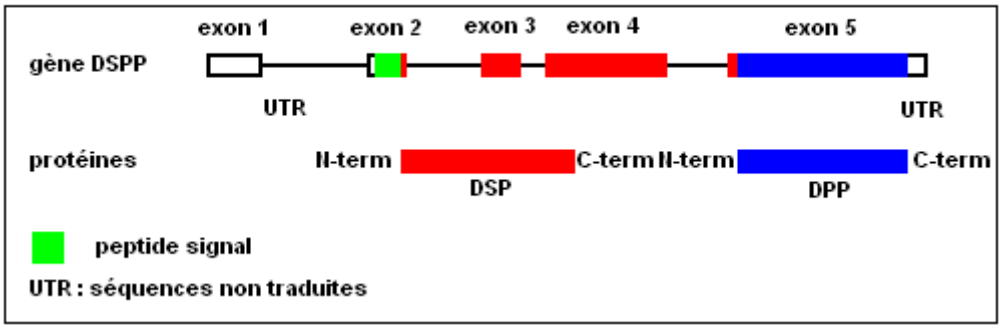
A la radiographie, **les chambres pulpaires des dents temporaires sont oblitérées** tandis que **celles des dents permanentes ont un aspect en « chardon » avec des calcifications pulpaires.**
Histologiquement, le nombre de tubules dentinaires est réduit.

Néanmoins, depuis la mise en place de cette classification clinique et radiographique il y a trente ans, des avancées ont été réalisées concernant les étiologies génétiques de ces défauts dentinaires hérités. (71, 97, 135)

4.2.2.6 DSPP : gène impliqué dans la DGI-II, DGI-III, et DD-II :

4.2.2.6.1 Le gène de la DSPP :

- Le gène de la DSPP (pour *Dentin SialoPhosphoProtein*) est localisé sur le chromosome **4q21** au niveau d'un intervalle contenant d'autres gènes liés à la matrice extracellulaire osseuse et dentinaire tels que **les gènes codant pour d'autres SIBLINGs.**
Il possède 5 exons et quatre introns. (4, 98, 173)



Représentation schématique du gène DSPP et de ses produits de clivage DSP et DPP.
D'après Zhang et coll., 2001 et Holappa et coll., 2006.

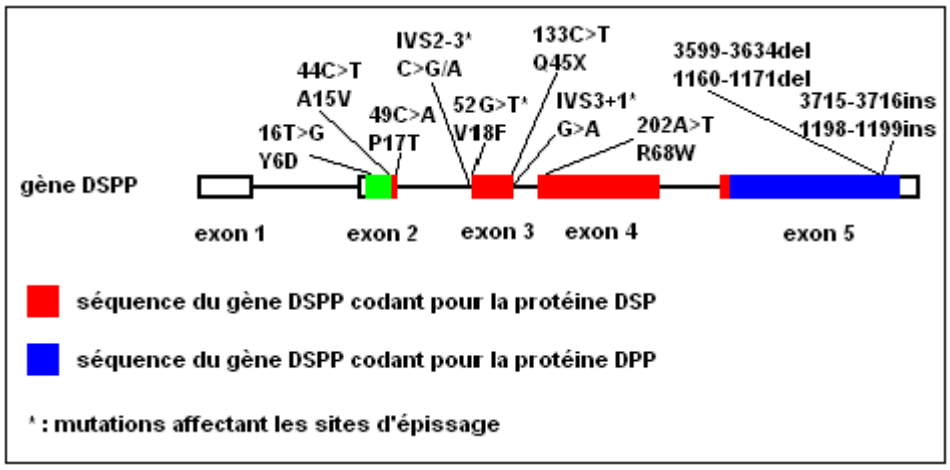
- La sialophosphoprotéine dentinaire (DSPP) est un polypeptide de 940 acides aminés constitué d'**une région N-terminale correspondant à la sialoprotéine dentinaire (DSP**) et d'une **partie C-terminale correspondant à la phosphoprotéine dentianire (DPP)** (cf. « La sialophosphoprotéine dentinaire », p110). (7)

Chez la souris *knock-out* pour la DSPP, les défauts dentaires sont similaires à ceux observés chez l'Homme pour la DGI-III avec des chambres pulpaires élargies, une augmentation de l'épaisseur de prédentine, une hypominéralisation et des expositions pulpaires. (100)

Chez l'Homme, différentes mutations du gène DSPP ont donné lieu à différents phénotypes. (135)

4.2.2.6.2 Les mutations du gène DSPP décrites à ce jour :

A ce jour, dix mutations du gène DSPP, toutes dominantes, responsables de DD-II, de DGI-II, de DGI-II accompagnée d'une perte progressive de l'audition et de DGI-III ont été publiées. (97)



Représentation schématique du gène DSPP et des mutations découvertes à ce jour. *D'après Holappa et coll., 2006.*

4.2.2.6.2.1 Les mutations du peptide signal de DSPP :

- **Malgren et coll.**, en 2004, rapportèrent une **mutation faux-sens Ala15Val** impliquant le dernier résidu du peptide signal chez huit patients d'une famille d'Amérique Centrale. (100)

Il est supposé que cette mutation provoquerait une altération du clivage du peptide signal et un transport de la protéine inefficace.
Il y a alors une perte, à la fois de DSP et de DPP.

Les signes cliniques sont ceux d'une **DGI-II sévère**.

Tous les patients affectés de la deuxième génération étaient édentés dès l'âge de 18 ans.

Des abrasions, fractures et infections péri-apicales se produisent précocement.

Le nombre de dents avec des prothèse fixées est important.

Dès l'âge de 17 ans, trois patients de la troisième génération avaient déjà subi d'importants traitements chirurgicaux, endodontiques et prothétiques. (100)

- La seconde mutation dans le peptide signal du gène DSPP est une **mutation faux-sens Y6D** rapportée par **Rajpar et coll.**, en 2002. (135)

Cette mutation altère la translocation de la protéine primaire DSPP à l'intérieur du réticulum endoplasmique. Cela affecte le niveau de sécrétion des protéines DSP et DPP.

Le résultat est une quantité réduite des deux protéines (haploinsuffisance) et donc une bio-minéralisation défectueuse même si les protéines sont entièrement normales. (7, 36, 135)

Dans cette famille, le phénotype est celui d'une **dysplasie dentinaire de type II**.

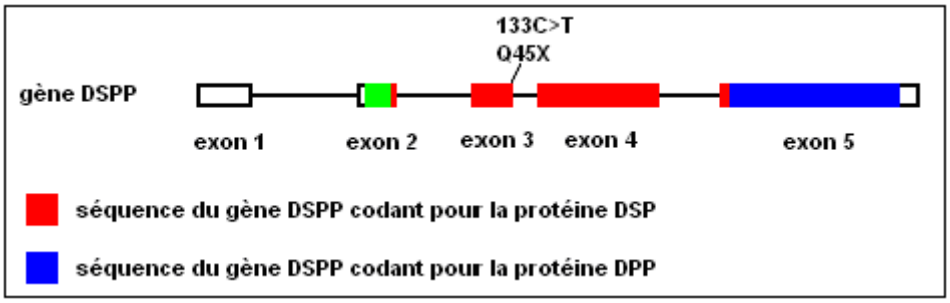
Le tableau clinique des dents permanentes est moins sévère que celui de toutes les autres mutations décrites. (7, 135)

4.2.2.6.2.2 Les mutations du domaine DSP :

4.2.2.6.2.2.1 Les mutations du domaine DSP non en rapport avec un site d'épissage :

- **Une mutation non sens** hétérozygote dans l'exon 3 du gène DSPP a été découverte dans deux familles chinoises.

La substitution C>T est situé au nucléotide 3658.



Représentation schématique de la localisation de la mutation 133C>T sur le gène DSPP.
D'après Holappa et coll., 2006.

Il s'agit donc d'un « point chaud mutationnel » qui donne lieu, au niveau protéique, à l'arrêt de la traduction après l'acide aminé 45 **(Gln45Stop)**.
Seule une petite partie de la protéine DSP est traduite.

Le résultat attendu est une élimination des ARNm mutés du fait de la reconnaissance de ce codon stop.

La mutation exercerait son effet en réduisant fortement la quantité de DPP et de DSP avec pour conséquence une insuffisante nucléation de l'hydroxyapatite.

L'haploinsuffisance est donc le mécanisme à l'origine du phénotype dentaire. (7, 176)

- Cette mutation fut décrite pour la première fois par **Zhang et coll.,** en 2001.
Les patients affectés de la famille concernée présentent **une DGI-II (teinte anormale, sévère abrasion des dents et oblitération pulpaire)**. (176)

- Elle fut décrite une deuxième fois par **Song et coll.**, en 2006 qui sont les premiers à avoir analysé précisément les conséquences histologiques d'une telle mutation spécifique. (151)

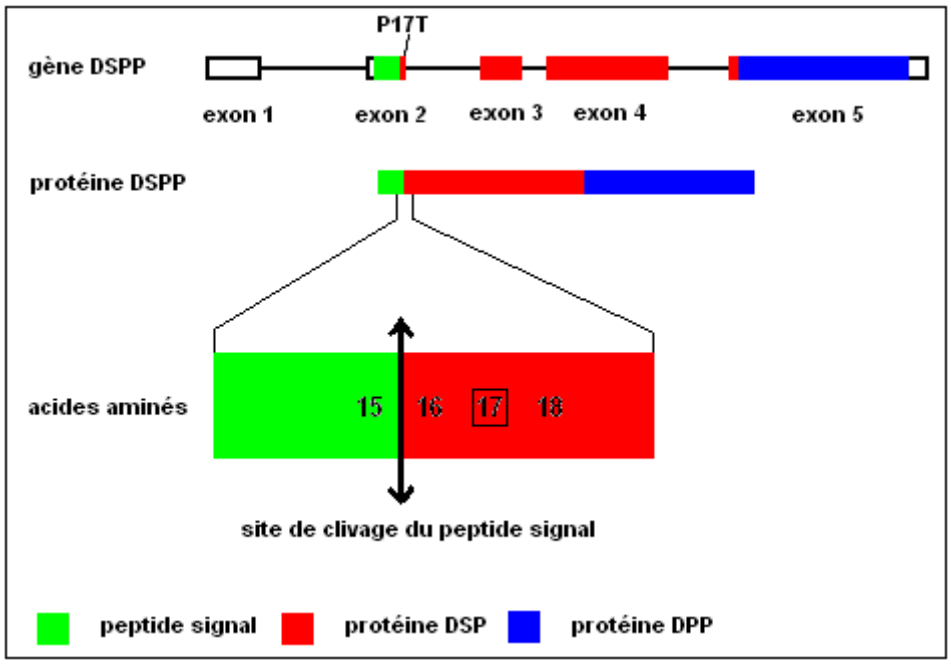
Histologiquement, la dentine péritubulaire, normalement hautement minéralisée, est absente et remplacée par des paquets de fibrilles.
D'autre part, on observe une jonction amélo-dentinaire anormale, lisse, avec un espace entre les deux tissus.

Enfin, les tubuli dentinaires sont soit réduits en nombre soit complètement absents.
La diminution du nombre de tubuli dentinaires aurait des conséquences négatives sur la minéralisation de la dentine péritubulaire et de la dentine intertubulaire.

Dans cette famille, les dents temporaires d'une fillette affectée présentent **des chambres pulpaires et des canaux radiculaires très élargis, ce qui est différent du phénotype décrit précédemment par Zhang et coll.**
Tous les adultes touchés par l'anomalie ont **une DGI-II avec une sévère abrasion des dents** jusqu'au niveau gingival ou des édentements. (151)

- Dans une autre famille chinoise, une substitution CCA>ACA, également observée par **Xiao et coll.**, en 2001, provoque une **mutation faux-sens** dans l'exon 2 **(Pro17Thr)**. (173)

Cette mutation, située à 2 acides aminés du site de clivage du peptide signal, interférerait avec ce clivage.
Elle affecterait, de façon prédominante, la fonction de la DSP plutôt que celle de la DPP.



Représentation schématique de la localisation de la mutation Pro17Thr par rapport au site de clivage du peptide signal. *D'après Holappa et coll., 2006.*

Le phénotype se manifeste par une **DGI-II et une perte de l'audition neurosensorielle** surtout pour les hautes fréquences.

La perte de l'audition est progressive et commence pour les hautes fréquences à l'âge de 20-30 ans.

Nous avons vu précédemment que les protéines DSP et DPP se liaient au collagène de type I pour initier la formation des cristaux d'hydroxyapatite.
Il est possible que de telles interactions soient importantes pour le maintien d'une audition normale.
De plus, des trancrits du gène DSPP ont été retrouvés dans l'oreille interne de souris. (173)

- **Malmgern et coll.,** en 2004, rapportaient une **mutation faux-sens Arg68Trp** dans l'exon 4 du gène DSPP, dans une famille suédoise. (100)

Le phénotype de **DGI-II**, dans cette famille, est **peu sévère**.
Tous les individus de la dernière génération ayant au plus 19 ans ont des dentures intactes mais de teinte anormale .
Chez les adultes, quelques traitements endodontiques et extractions ont été réalisés chez certains patients. Des restaurations prothétiques furent entreprises pour des raisons esthétiques. (100)

Cependant, Haloppa et coll., en 2006, trouvèrent cette substitution chez trois patients affectés par une DGI-II et chez plusieurs patients sains ainsi que cinq autres polymorphismes du gène DSPP.
On peut alors se demander si ce polymorphisme ne serait pas une prédisposition à une DGI-II peu sévère. (59)

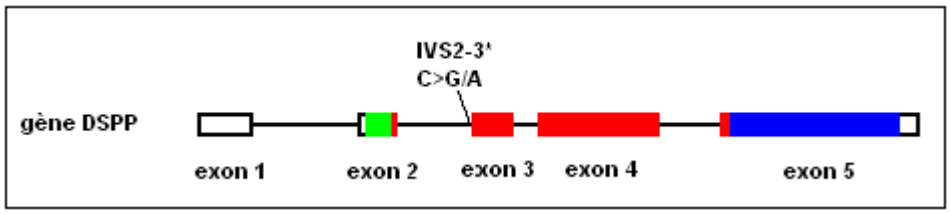
4.2.2.6.2.2.2 Les mutations du domaine DSP en rapport avec un site d'épissage :

- **Kim et coll.**, en 2004, décrivent une substitution C>G au nucléotide 1194, dans **le site accepteur d'épissage de l'intron 2** (3 nucléotides avant l'exon 3), dans une famille coréenne. (72)

Holappa et coll., en 2006, observaient une mutation du **même nucléotide 1194** du site accepteur d'épissage.
Au lieu d'une mutation C>G, il s'agit dans ce cas d'une mutation C>A retrouvée chez 20 patients dans 6 familles finlandaises. (59)

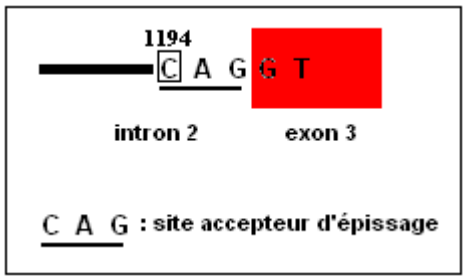
Ultérieurement, les analyses généalogiques ont révélé un lien de parenté entre ces six familles. La trace d'un probable ancêtre commun remonte à quelques centaines d'années seulement en Carélie, dans l'Est de la Finlande. (59)

Là encore, le nucléotide 1194 est un **« point chaud mutationnel »**.



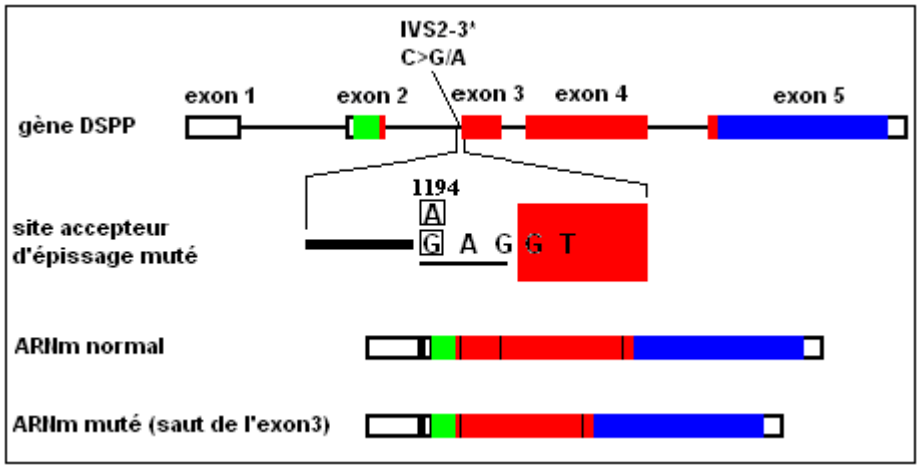
Représentation schématique de la localisation des deux mutations C>A et C>G du nucléotide 1194. *D'après Holappa et coll., 2006.*

Le dernier triplet de nucléotides de l'intron 2 appartient au site accepteur d'épissage pour l'exon 3.



Représentation schématique du dernier triplet de nucléotides (dont le nucléotide 1194) de l'intron 2 du gène DSPP.

Les deux mutations C>A et C>G situées dans le premier nucléotide du triplet détruisent ce site, provoquant vraisemblablement **le saut de l'exon 3**. Le saut de l'exon 3 maintiendrait la trame de lecture mais délèterait la protéine DSP de 28 acides aminés, laissant la protéine DPP intacte. (59, 72)



Représentation schématique du site accepteur d'épissage de l'intron 2 du gène DSPP muté et de son résultat protéique.
D'après Holappa et coll., 2006 et Xiao et coll., 2001.

- La famille coréenne décrite par Kim et coll. (2004) présente **des dents temporaires avec de multiples expositions pulpaires**.
Les chambres pulpaires apparaissent être initialement de taille normale sans signe d'oblitération. Mais **dès l'âge de 4 ans, les chambres pulpaires deviennent partiellement ou complètement oblitérées**.

La denture permanente est sévèrement affectée chez les adultes puisque l'on peut observer une abrasion dentaire avancée, une perte prématurée des dents et d'importantes reconstitutions prothétiques. (72)

- Les six familles finlandaises décrites par Hallopa et coll. (2006), ont les signes cliniques et radiographiques typiques d'**une DGI-II**. (59)

- Une substitution G>T concernant l'acide aminé adjacent, dans le premier nucléotide de l'exon 3 du gène DSPP (juste près le **site accepteur d'épissage**) provoque une **mutation faux-sens Val18Phe**. (36)

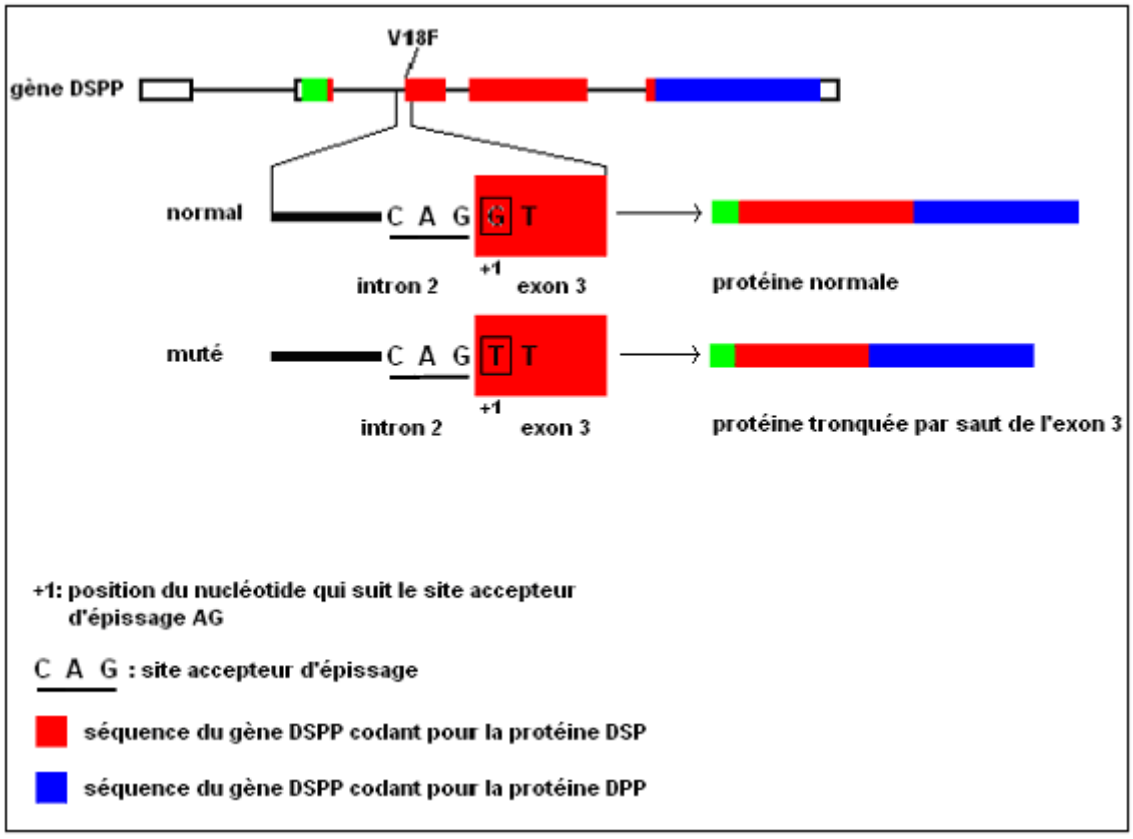
Cinq familles différentes portent la même mutation Val18Phe :

- ✓ **Xiao et coll.**, en 2001, la décrivent pour la première fois dans une famille chinoise. (173)
- ✓ **Kim et coll.**, en 2005, observent cette même mutation dans une famille Caucasienne et une famille coréenne. (71)
- ✓ **Song et coll.**, en 2006, la décrivent également dans une famille chinoise. (151)

- ✓ **Holappa et coll.**, en 2006, rapportent une nouvelle fois cette mutation dans une famille finlandaise. (59)

La présence de la mutation dans des populations éloignées suggère que l'anomalie eut lieu plusieurs fois, de façon indépendante. (59)
Ce premier nucléotide 1197 de l'exon 3 est donc un **« point chaud mutationnel ».**

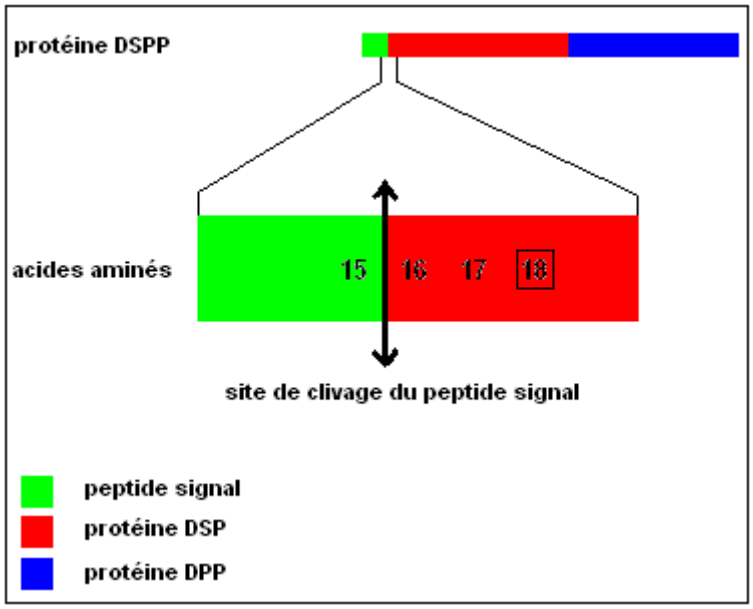
La substitution pourrait engendrer des modifications fonctionnelles différentes:
La mutation empêcherait un épissage normal de l'ARNm par substitution du nucléotide G que l'on retrouve situé après le site accepteur d'épissage dans 50% des cas.
On obtiendrait alors un saut de l'exon 3 avec perte de 28 acides aminés dans la séquence de DSP. (71)



Représentation schématique de la mutation V18F sur le gène DSPP et de l'un de ses possibles effets protéiques. *D'après Holappa et coll., 2006.*

D'autre part, Val18Phe est située à trois acides aminés du site de clivage du peptide signal.

La mutation affecterait donc la fonction (transport de la protéine) ou le clivage du peptide signal. (71)



Représentation schématique du peptide signal de la protéine DSPP.
D'après Holappa et coll., 2006.

La mutation pourrait également interférer avec la protéine DSP et altérer sa conformation. (71)

Quant à la protéine DPP, elle n'altérerait pas sa fonction. (151)

Même si la mutation est identique dans ces trois familles, le phénotype est différent :

- Un seul membre dans la famille coréenne est touché (mutation *de novo*).

Le phénotype est celui d'une **DGI-III**. (71)
Cependant, l'unique individu porteur de la mutation et de la maladie dans la famille était très jeune (25 mois) lors de l'examen clinique.
On doit donc rester prudent quant au diagnostic.
En effet, **le phénotype de DGI-II (avec oblitération pulpaire) est progressif**.
C'est pourquoi **un suivi à long terme** du patient est important. (7)

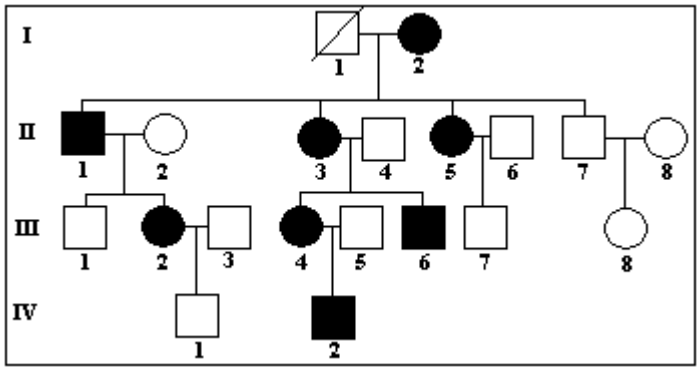
- Dans la famille chinoise décrite par Xiao et coll., en 2001, tous les patients sont affectés par **une DGI-II** et souffrent d'**une perte de l'audition neurosensorielle** bilatérale progressive, surtout pour les hautes fréquences. (173)

- La famille caucasienne présente une **DGI-II** isolée. (71)

- Le patient IV-2 de la famille chinoise rapportée par Song et coll. (2006), âgé de cinq ans, présente un phénotype de **DGI-II**. En revanche, les adultes âgés de 30 à 40 ans présentent des abrasions des dents antérieures mais **un émail intacte pour les dents postérieures**.

Cette famille présente donc **un phénotype peu sévère de DGI-II**. (151)

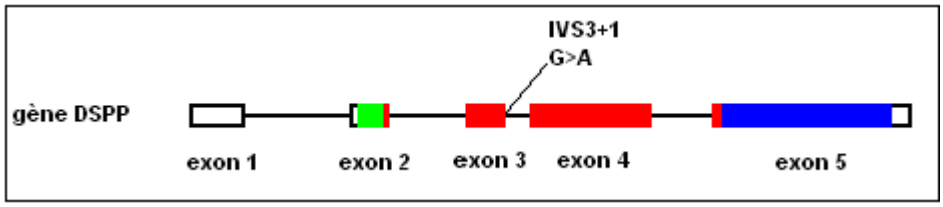
- Enfin, le patient examiné issu d'une famille finlandaise présente une **DGI-II** typique. (59)



Arbre généalogique de la famille chinoise décrite par Song et al.. *D'après Song et al., 2006.*

- Dans une famille chinoise, une substitution G>A est décrite par **Xiao et coll.**, en 2001, dans le **site donneur d'épissage** de l'intron 3 du gène DSPP. (173)

Cette mutation aurait également pour résultat le **saut de l'exon 3** qui code pour une partie de la DSP.



Représentation schématique de la localisation de la mutation G>A du site donneur d'épissage de l'intron 3 du gène DSPP. *D'après Holappa et coll., 2006.*

Le phénotype est une **DGI de type II**. (135, 173)

4.2.2.6.2.3 La mutation du domaine DPP :

Une seule mutation dans le domaine DPP a été décrite par **Dong et coll.,** en 2005. (36)

Il s'agit d'une mutation complexe rare constituée d'une délétion et d'une insertion à l'intérieur de l'exon 5, proche de la fin du gène DSPP.
Il en résulte un raccourcissement de la protéine de 6 acides aminés sans changement de la trame de lecture et une altération de la longueur des segments répétitifs à l'intérieur du domaine DPP.

Seule la protéine DPP serait altérée alors que la protéine DSP serait intacte.

Cliniquement, cette famille présente une **DGI-III**.
Ici aucune oblitération pulpaire n'est observée. (36)

4.2.2.6.2.4 Tableau résumant les signes cliniques associés aux mutations découvertes à ce jour :

D'après ce tableau, on observe que des mutations identiques n'aboutissent pas forcément à des défauts dentinaires identiques.

PS : peptide signal ; qté : quantité ; aa : acide(s) aminé(s) ; chbres : chambres pulpaires ; caux : canaux radiculaires ; NS : neuro-sensorielle ; lgueur : longueur.

Mutation	Région mutée	Résultat protéique	Résultat fonctionnel	Défaut de la dentine
A15V Malmgren et coll., 2004 (100)	PS	Changement du dernier aa du PS	Altération du clivage du PS, altération transport DSP et DPP	DGI-II sevère
Y6D Rajpar et coll., 2002 (135)	PS	Changement d'un aa du PS	Altération de la translocation, diminution qté DSP et DPP sécrétée	DD-II
Q45X Zhang et coll., 2001 (176)	DSP	Protéine tronquée par arrêt de la traduction au 46ème aa	Fonction de DSP et DPP très diminuée ou complètement absente	DGI-II sévère
Song et coll., 2006 (151)				Adultes : DGI-II sévère, fillette de 3 ans : chbres et caux élargis
P17T Xiao et coll., 2001 (173)	DSP	Changement d'un aa dans le domaine DSP	Altération DSP et perturbation du clivage du PS	DGI-II avec perte de l'audition NS
R68W Malmgren et coll., 2004	DSP	Changement d'un aa dans le domaine DSP		DGI-II peu sévère
Holappa et coll., 2006 (59) (polymorphisme)				DGI-II ou aucune anomalie
IV2-3C>G Kim et coll., 2004 (72)	DSP	Rétention de l'intron 2 ou saut de l'exon 3 par atteinte du site accepteur d'épissage de l'intron 2, multiples codons stop ou protéine DSP délétée de 28 aa	Dégradation des ARNm mutés ou altération de la conformation de DSP	DGI-II
IV2-3C>A Holappa et coll., 2006				DGI-II
V18F Xiao et coll., 2001	DSP	- Saut de l'exon 3 par perturbation de l'épissage de l'intron 2, délétion de 28 aa - Changement du premier aa de l'exon 3	Altération de la conformation de DSP et perturbation du clivage du PS	**DGI-II avec perte de l'audition NS**
Kim et coll., 2005 (71)				**DGI-III et DGI-II**
Song et coll., 2006				**DGI-II peu sévère**
Holappa et coll., 2006				**DGI-II**
IVS3+1 G>A Xiao et coll., 2001	DSP	Saut de l'exon 3 par atteinte du site donneur d'épissage de l'intron 3, délétion de 28 aa	Altération de la conformation de DSP	**DGI-II**
Mutation complexe Dong et coll., 2005 (36)	DPP	DPP délétée des 6 derniers aa	Altération de la lgueur des segments répétitifs de DPP	DGI-III

4.2.2.6.3 Analyse fonctionnelle concernant la DGI-II:

- Nous pouvons remarquer que presque toutes les mutations du gène DSPP à l'origine d'une **DGI-II** sont localisées dans la séquence du gène codant pour la **DSP**.

De plus, la plupart de ces mutations sont localisées au niveau des jonctions exon/intron ou à proximité de celles-ci et affectent la reconnaissance des sites d'épissage.
La DGI-II est donc souvent engendrée par des perturbations de l'épissage du domaine DSP.

- Par ailleurs, la trame de lecture de la séquence codant pour la DPP, localisée en aval, ne serait pas nécessairement affectée.
Il est possible que l'exclusion d'un seul exon altère uniquement la séquence de la protéine DSP et peut-être interfère avec la structure tri-dimensionnelle de la protéine DPP.
En conséquence, on obtiendrait **des perturbations de la fonction odontoblastique et de la minéralisation dentinaire et donc un phénotype de DGI-II**. (59)

4.2.2.6.4 Explication de la variabilité phénotypique :

- A partir des descriptions précédentes, on peut conclure que **des phénotypes cliniques différents entre les familles existent pour des mutations identiques du gène DSPP**. (151)

- D'autre part, **le phénotype diffère également à l'intérieur d'une même famille**.

Par exemple, Beattie et coll., en 2006, décrivent **une famille** dont 10 membres sont affectés par des altérations de la dentine.

La denture temporaire présente un **aspect translucide**, une **teinte ambrée**, des **oblitérations pulpaires et une abrasion sévère** ; mais **la denture permanente** présente soit des **oblitérations pulpaires et des dents bulbeuses**, soit une **« configuration pulpaire en chardon » avec des couronnes normales et une teinte grisée des dents**.

Des dents bulbeuses avec des oblitérations pulpaires sont plus associées à une **DGI-II**. tandis que « les chambres pulpaires en chardon » et un taux d'abrasion relativement normal des dents permanentes sont les traits caractéristiques de la **DD-II**. (7)

On a donc un mélange de signes cliniques appartenant à la DGI-II et à la DD-II dans cette famille pour une mutation donnée.

La DD-II ne serait-elle pas alors la forme la moins sévère et la DGI-II la forme la plus grave de la même maladie ?

- De même, Mac Dougall et coll., en 2006, rapportent les observations de Malgren et coll. (1998) qui décrivent le cas d'une famille dont deux jeunes patients présentent de larges chambres pulpaires et des épaississements péri-apicaux.

Ces signes cliniques sont ceux d'une DGI-III.

Or, plus tard, les chambres pulpaires des dents permanentes de ces patients se sont oblitérées ; ce qui constitue un signe de DGI-II. (97)

- **On peut alors se demander si la DGI-III n'est pas la forme précoce de la DGI-II ?**

- Certaines familles avec une **DGI-I** peuvent avoir **des signes squelettiques peu sévères** tels que des douleurs articulaires ou une hyperlaxité mais pratiquement pas de fractures osseuses.

  Ce phénotype peut conduire à un mauvais diagnostic de DGI-II et donc à une mauvaise recherche moléculaire du gène atteint (DSPP au lieu de COLIA1 ou COLIA2).

Un examen complet des patients avec une DGI-II devra donc inclure les problèmes squelettiques potentiels et les pertes progressives de l'audition. (97)

Notons que **les signes cliniques de la denture temporaire sont communs à toutes les formes de défauts dentinaires et ne permettent donc pas de faire un diagnostic spécifique.**

4.2.2.7 La DGI associée à un nouveau syndrome ?:

En 2005, **Cauwels et coll**. relèvent le cas de deux frères de 3 et 7 ans issus de **parents consanguins (cousins germains)**, d'origine turque, présentant **une DGI associée à des retards d'éruption dentaire, un léger retard mental, une petite stature avec une ostéoporose, une perte de l'audition neuro-sensorielle et un faciès dysmorphique**.

Le phénotype dentaire révèle une **teinte anormale** et un **aspect opalescent des dents** avec une **sévère abrasion** affectant les **dentures temporaire et permanente**.
L'examen radiographique montre des **couronnes bulbeuses**, des **racines longues et effilées** ainsi qu'une **oblitération pulpaire progressive des dents permanentes**.

L'examen histologique a montré que la matrice dentinaire avait des similarités morphologiques avec la DGI chez les patients ayant une ostéogénèse imparfaite et donc avec une maladie liée à une déficience en collagène de type I.
Cependant, aucune mutation des gènes codant pour le collagène de type I ne fut trouvée.

En outre, certaines caractéristiques ne sont pas en accord avec les signes cliniques classiques de la DGI telles que la présence de collagène de type III, des chambres pulpaires anormalement élargies avant de s'oblitérer, des racines courtes et dysplasiques.

C'est pourquoi, les auteurs pensent que **la DGI pourrait impliquer une hétérogénéité génétique plus importante que ce qui était supposé jusqu'ici**.

De plus, le cas présenté suggère que la DGI peut être associée à des symptômes supplémentaires autres que la perte de l'audition et qu'elle peut être héritée sous une forme autosomique récessive.
Ce cas, jamais rapporté au paravent, représenterait **un nouveau syndrome de transmission autosomique récessive.** (20)

4.2.2.8 Discussion et conclusions :

- Des altérations ou des quantités anormales de la protéine DSP ont pour conséquence une oblitération progressive de la chambre pulpaire des dents par une dentine mal minéralisée.

Elle est associée à la DGI-II et à la DD-II.

- Des altérations ou des quantités anormales concernant la protéine DPP sont corrélées avec une minéralisation de la matrice dentinaire anormale et une teinte anormale des dents.

Cette protéine est associée à trois des anomalies de la dentine : DGI-II, DGI-III et DD-II. (36, 97)

- L'émail des dents temporaires est fin, rendant la teinte anormale de la dentine plus visible que pour les dents permanentes. A cause de la finesse de cette émail, la dentine défectueuse est plus rapidement exposée et donc subit plus rapidement une attrition.

Cela expliquerait le fait que les dents temporaires soient plus atteintes que les dents permanentes. (100)

- Des connaissances supplémentaires sont nécessaires sur le rôle de la DSPP dans la formation osseuse et les possibles répercussions de ses mutations sur l'oreille interne avant de pouvoir comprendre pourquoi certaines mutations produisent une perte de l'audition et d'autres pas.

Car, pour certains auteurs, **l'association surdité et mutations de DSPP** reste à prouver.

En effet, la perte des dents, même en l'absence de DGI, peut conduire à une surdité.

Les patients ayant une DGI ont typiquement une attrition dentaire significative et des extractions précoces. Par conséquent, une diminution de la dimension verticale d'occlusion avec une position de la mandibule altérée lors de la mastication se produisent.

En fonction du degré de restauration dentaire, une diminution de la dimension verticale d'occlusion pourrait contribuer à la perte progressive et bilatérale de l'audition.

Il serait intéressant de savoir si la perte progressive de l'audition chez les patients avec une mutation de la DSPP provoquant une DGI peut être evitée par des restaurations dentaires. (72)

- Si l'on observe les phénotypes dentaires chez les patients correspondant aux neuf mutations répertoriées, il est évident qu'**il y a plus de similarités dans les signes cliniques que de différences.**

Les critères utilisés pour la classification distinguant la dentinogenèse imparfaite de la dysplasie dentinaire reflèteraient d'avantage des **variations phénotypiques d'un seul gène liées à des différences de sévérité ou d'expressivité** que de véritables signes pathologiques de maladies différentes.

Une révision de la classification des défauts hérités de la dentine est nécessaire.

Elle devra être basée sur l'étiologie génétique des défauts dentinaires.

Un système de classification basé sur la génétique regrouperait tous les cas de DGI-II, DGI-III et DD-II qui sont associés avec des altérations du gène DSPP en une seule catégorie avec des **distinctions basées sur la sévérité**.

Ainsi, la DD-II aurait le phénotype le moins sévère, la DGI-II aurait le phénotype intermédiaire et la DGI-III représenterait la forme la plus sévère. (7, 71, 72)

- Mais avant cela , dans le but de faire un diagnostic précis, les dentures de beaucoup d'autres familles devront être caractérisées du point de vue phénotypique, à différents âges de la vie, pour déterminer **un profile clinique complet de cette maladie.**

En effet**, l'oblitération de la chambre pulpaire et des canaux radiculaires est un processus progressif**.

Un suivi radiographique à différents âges de la vie est très utile pour déterminer l'étendue de la chambre et des canaux pulpaires.

Une prudence toute particulière devra être retenue concernant le diagnostic des jeunes enfants.

Les études de familles avec des phénotypes bien définis sont nécessaires pour **clarifier jusqu'où ces défauts dentinaires divers représentent les variations phénotypiques d'une seule maladie**. (97)

On comprend alors l'intérêt des réseaux de maladies rares afin d'échanger des informations sur les signes cliniques de cette maladie.

5 AUTRES ANOMALIES DENTAIRES DANS LE CADRE DE MALADIES RARES :

5.1 LES MALADIES RARES :

Une maladie rare est une maladie qui survient peu fréquemment ou rarement dans la population générale.
L'Europe fixe le quota du nombre d'individus affectées à 1 personne sur 2000 pour chaque maladie spécifique rare.
Environ 30 millions d'individus en souffrent dans les 25 pays de l'Union Européenne dont 7,5 millions pour les maladies les plus communes.
A ce jour, il existe entre 5000 et 7000 maladies rares distinctes.

Pour 80% des maladies rares, des origines génétiques ont été identifiées impliquant un ou plusieurs gènes.
Elles peuvent être héritées ou dériver d'une nouvelle mutation.
Elles concernent 3 à 4% des naissances.

Pour un Etat membre comme la France, le nombre de personnes touchées par une maladie rare serait de 3 à 4 millions.
Quant à l'occurrence de 3 à 4% à la naissance, elle représente de 22950 à 30600 nouveau-nés naissant chaque année avec une maladie rare.

Elles se caractérisent par leur prévalence basse, leur hétérogénéité et leur gravité mettant souvent la vie du malade en danger.
Elles touchent les enfants comme les adultes, et ce n'importe où dans le monde.
Pourtant, ces malades, en minorité, ne provoquent pas une forte mobilisation publique et ne représentent pas des priorités médicales publiques.
Peu de recherches sont menées.

Cependant, l'ensemble des efforts effectués pour découvrir les gènes provoquant ces maladies est important (« Plan national maladies rares 2005-2008 »).
De plus, les recherches sur les maladies rares ont des répercussions sur les maladies plus courantes. (146)

5.2 LES BASES DE DONNÉES :

- **La base de données Orphanet** est la plus importante dans l'Union Européenne. Elles est également devenue une référence internationale dans le domaine.

Orphanet référence les maladies rares et les médicaments orphelins. (www.orpha.net/)

- **La base de données OMIM** (pour *Online Mendelian Inheritance in Man*) est souvent considérée comme une référence en ce qui concerne **le codage des troubles génétiques.**
  (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM)

Par exemple, la dysplasie ectodermique hypo-/anhydrotique liée X par mutation du gène EDA1 a pour code #305100.



Exemples de pages de présentation des bases de données internet Orphanet et OMIM.[10]

[10] www.orpha.net/ et http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM.

Elle établit une relation entre les gènes (génotypes) à l'origine de maladies et les phénotypes en découlant. (146)

5.3 « L'UNION FAIT LA FORCE » :

Les organisations de malades jouent un rôle très important dans l'amélioration de la qualité de vie des malades ; elles permettent de les sortir de leur isolement.

- Elles ont pour but **d'informer les malades et leur entourage**, de **les intégrer** scolairement, socialement et affectivement.
- Elles soutiennent les patients et leur famille.
- Elles favorisent **les échanges avec les professionnels de santé et les médias**.

En effet, de plus en plus d'intervenants, représentants d'associations de malades se déplacent dans nos facultés afin d'informer les étudiants sur l'importance du dépistage précoce de ces affections.
En témoigne la conférence d'Olivia Niclas, présidente de l'association française des dysplasies ectodermiques, venue à Nantes en novembre 2006, pour **insister sur le rôle du chirurgien-dentiste dans le diagnostic** de ce syndrome. (114)

- Ces associations se regroupent au niveau Européen voire mondiale et participent très activement aux projets de recherche.
- Enfin, elles sont un soutien financier pour une partie des traitements parfois très coûteux.

Les associations de malades sont des organisations avec lesquelles il faut désormais compter
Elles sont un moteur dans la reconnaissance et la compréhension de ces maladies. (146)

5.4 LA COMPOSANTE ORO-DENTO-FACIALE :

Environ 700 syndromes ont une composante oro-dento-faciale. Certaines structures dento-faciales atypiques seraient le premier indicateur d'autres anomalies liées à un syndrome.

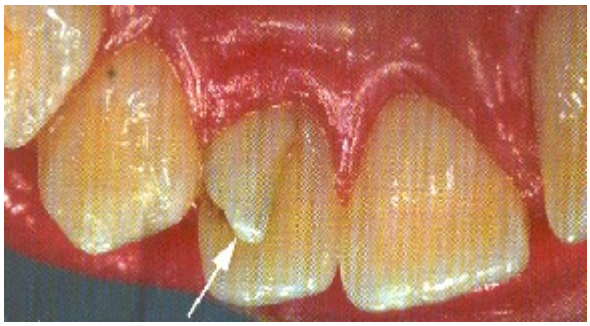
Les agénésies dentaires sont présentes dans de nombreux syndromes.
De même, on retrouve **des anomalies de l'émail (amélogenèses imparfaites syndromiques)** ou **de la dentine** associées à d'autres symptômes.

En dehors des anomalies de nombre et de structure, d'autres anomalies dentaires qui existent de façon **isolée** ou dans le cadre de **syndromes** sont à prendre en considération telles que : (130)

- **la macrodontie**, présente dans le syndrome de Crouzon et de Down (trisomie 21), mais surtout dans le syndrome d'Ekman-Westborg et Julin où elle est associée à des cuspides centrales, des tubercules multiples et des invaginations pulpaires,
- la macrodontie n'affectant que la partie radiculaire de la dent : la rhizomégalie. Elle se rencontre fréquemment au niveau des canines supérieures. Elle est parfois associée à une cataracte congénitale, ce qui a fait suggérer la possibilité d'un syndrome,

- **la microdontie**, présente également dans le syndrome de Down, le syndrome de Turner et bien d'autres,

- **le cingulum hyper développé des incisives** dans le syndrome de Rubinstein-Taybi (pouces et gros orteils larges, retard de croissance, déficience mentale, microcéphalie et faciès assez caractéristique), (130)



Photographie d'une cuspide en « talon »sur une incisive latérale maxillaire droite (garçon de 14 ans). *Piette et Golberg, 2001*[11].

- **des incisives en forme de « tête de tournevis » ou coniques.** Ce type d'incisive associé à une cataracte, des traits dysmorphiques et parfois un retard

[11] Cette illustration est issue de l'ouvrage : « La dent normale et pathologique » de E. Piette et M. Goldberg. Copyright De Boeck & Larcier, 2001.

mental sont les signes du syndrome de Nance-Horan de transmission récessive liée à l'X. Cette pathologie est due à des anomalies du gène NHS situé sur le chromosome Xp22. Les femmes conductrices peuvent posséder uniquement des signes dentaires, (17)

- **les incisives en « pelle »**. Elles ont un caractère ethnique chez les ethnies Mongoloïdes, chez les Indiens nord et sud Américains, les Chinois, les Japonais, les Polynésiens et les Mélanésiens. Par ailleurs, on les retrouve dans certaines malformations syndromiques,

- **la globodontie** observée dans le syndrome **otodentaire.** Ce syndrome autosomique dominant , très rare, est caractérisé par des canines et des molaires globuleuses (fusion des cuspides pour les dents multicuspidées, cingulum bulbeux pour les canines) à racines coniques courtes affectant les dentures temporaire et permanente, par des odontomes symétriques au maxillaire supérieur accompagnés d'une hypoacousie de perception bilatérale et d'un colobome oculaire. L'anomalie a été cartographiée sur le chromosome 20q13.1 dans une famille britannique, (12)

- **le taurodontisme**, qui n'est pas rare chez l'Homme. 2,5% des Hommes Blancs en seraient porteurs. Cependant, il est aussi associé à des syndromes,

- **la fusion et la gemination**. Ces deux traits ont déjà été observés dans le syndrome de Kabuki (faciès dysmorphique, anomalies squelettiques, retard mental, petite stature, fente palatine, agénésies dentaires, dents espacées…). (38) Une fusion de l'incisive latérale temporaire inférieure avec la canine ou plus rarement avec l'incisive centrale est observée peu fréquemment dans le syndrome de Down,

- **des anomalies affectant tous les tissus dures de la dent** comme l'odontodysplasie régionale (« dents-fantômes »). L'émail et la dentine sont atteints et l'anomalie affecte en général quelques dents dans une région. Bien que les deux dentures puissent être touchées, c'est surtout la denture dans les régions antérieures qui est affectée. La dysplasie ectodermique y a été associée.

Une combinaison de plusieurs de ces anomalies est également observables. (130)

6. LE RÔLE DU CHIRURGIEN-DENTISTE :

- **Le chirurgien-dentiste est souvent le premier consultant à diagnostiquer ces anomalies de façon fortuite lors d'un examen bucco-dentaire.**
Il devra interroger le patient et sa famille afin, éventuellement, de détecter une histoire familiale et faire une observation orientée (cheveux, peau, mains, visage) du patient.

En cas de suspicion du caractère isolé ou héréditaire de la pathologie, **il est important d'orienter le patient et sa famille** vers les consultations d'odontogénétique et de rechercher l'avis du généticien.
Le patient et sa famille pourront ainsi bénéficier d'un conseil génétique.

- En cas de pathologie dentaire non isolée mais au premier plan d'une pathologie plus complexe, le chirurgien-dentiste et le généticien doivent agir de concert pour confirmer le diagnostic, effectuer un bilan bucco-dentaire complet et détailler les modalités de prise en charge.

- Dans le cas de syndromes où la pathologie dentaire représente un symptôme parmi d'autres, le patient déjà pris en charge par le généticien et une équipe pluridisciplinaire sera adressé au chirurgien-dentiste pour un bilan bucco-dentaire.
La connaissance du phénotype dentaire peut, par les éléments informatifs qu'elle apporte, contribuer ou orienter le diagnostic.
La prise en charge, *ad hoc*, de ces patients est indispensable pour éviter une aggravation du handicap souvent déjà lourd.

Le chirurgien-dentiste est un maillon indispensable de cette chaîne, soit en prise directe avec le généticien, soit en relais vis à vis du confrère spécialiste en odontogénétique, partenaire privilégié de ces consultations pluridisciplinaires.

Concernant la prise en charge du patient, elle peut nécessiter l'intervention ponctuelle de praticiens spécialistes.
Néanmoins, le suivi et la prévention se doivent d'être effectués régulièrement par le chirurgien-dentiste traitant en liaison directe avec le spécialiste en odontogénétique et l'équipe pluridisciplinaire en charge des patients atteints de maladies génétiques. (14)

7 LA GÉNÉTIQUE DENTAIRE : UN LIEU D'ÉCHANGE ENTRE PATIENTS, PRATICIENS, RECHERCHE CLINIQUE ET FONDAMENTALE :

Les anomalies oro-maxillo-dentaires du développement existent dans le contexte de maladies rares et retiennent de plus en plus l'attention du fait de leur caractère diagnostique voir prédictif dans certaines maladies génétiques.
La dent, et son environnement, dans cette approche, sont considérés comme des marqueurs de certaines pathologies. (14)

7.1 L'EXAMEN CLINIQUE ET LE DIAGNOSTIC :

Le diagnostic peut être posé de façon fortuite lors d'une consultation de routine chez le chirurgien-dentiste traitant ou provoqué en présence d'un tableau clinique syndromique.

- Les premiers pas en direction de la dissection des bases génétiques d'une pathologie dentaire héréditaire sont **son identification et la définition de ses caractéristiques uniques à partir d'un examen clinique et radiographique complet.**

Délivrer au patient des soins fondés sur les données acquises de la science signifie aussi faire un bilan bucco-dentaire complet et savoir reconnaître des anomalies dentaires telles que des dents coniques, une incisive centrale maxillaire unique, des agénésies dentaires multiples, des anomalies de structure, des cingulum hyper développés, des dents surnuméraires etc.…

Une description détaillée des dents manquantes, anormales en taille, forme, structure, position, éruption est nécessaire. (80)
Un questionnaire précis du patient et de sa parenté est l'étape suivante pour définir le trait comme familial.
Si cela est le cas, il faut définir le mode de transmission de l'anomalie.

- Le diagnostic doit être précis et informatif. Il doit reposer sur les données actuelles de la science et nécessite des connaissances en odontologie, biologie du développement et génétique.

Le chirurgiens-dentiste doit être en mesure de formuler un tel diagnostic ou d'orienter le patient et sa famille vers des consultations spécifiques.
Certains bases de données peuvent aider le chirurgien-dentiste telles que **OMIM et Orphanet**.

Dans ce sens, la collaboration avec un généticien est essentielle pour la détection d'éventuelles altérations d'autres organes et systèmes, pour l'analyse génétique et l'identification de la base génétique de ces anomalies qui nous permettront d'avancer nos connaissances sur le développement dentaire. (141)

Des méthodes courantes permettent de prendre des **échantillons d'ADN** par des techniques non invasives telles que **l'écouvillonnage de la muqueuse buccale** avec un minimum de désagrément pour les patients. (80)

7.2 LES CENTRES DE RÉFÉRENCE ET LES CONSULTATIONS PLURIDISCIPLINAIRES :

Des centres de référence pour maladies rares, parmi lesquels **des centres de référence pour les manifestations odontologiques des maladies rares**, sont désignés et labellisés pour 5 ans sur avis du comité national consultatif de labellisation par le Ministère de la Santé et des Solidarités dans le cadre du Plan national des maladies rares 2005-2008.

Ces centres de référence, « tête de pont » d'une filière de soins avec une équipe spécialisée dans la prise en charge des maladies rares, devraient permettre de structurer progressivement l'offre national de soins dans ce domaine, de développer une expertise clinique et de recherche ainsi que l'accès aux innovations diagnostiques et thérapeutiques.

A ce jour un seul centre de référence des manifestations odontologiques des maladies rares a été labellisé en juillet 2006, il s'agit du **service de soins bucco-dentaires aux hôpitaux universitaires de Strasbourg du Pr Marie-Cécile Manière**. (58)

Par ailleurs, il existe **des consultations pluridisciplinaires** qui sont toutes le fruit d'un mariage entre un groupe de généticiens et des odontologistes.
L'une d'elles s'est ainsi constituée à Bordeaux (Pr Dorignac en collaboration avec le service du Pr Lacombe et du Dr Gorry, généticiens).
De la même manière, une consultation pluridisciplinaire associant Paris-Garancière et Robert-Debré implique l'odontologie pédiatrique, l'orthopédie-dento-faciale, la biologie orale et la génétique médicale.

Enfin, ces consultations spécialisées associent également des dermatologues et des ophtalmologues car de nombreux syndromes ont une composante oculaire et/ou cutanée. (10, 11)

Une approche collective est donc nécessaire pour la mise en relation des différents symptômes et la proposition de pistes diagnostiques.

7.3 OBJECTIFS DE CE CENTRE DE RÉFÉRENCE :

Cette consultation accueille et examine les patients atteints de maladies rares et les membres de leur famille.

Elle contribue au **diagnostic précoce** et à **la prise en charge**, souvent complexe, des manifestations bucco-dentaires de ces maladies :
- Cette action doit être la plus précoce possible afin d'intercepter et de traiter des complications dentaires, les malocclusions ou dysfonctions pouvant résulter de telles anomalies.
- Il s'agit d'une prise en charge pluridisciplinaire où il est nécessaire de prendre en compte les données bucco-dentaires dans la prise en charge globale médicale du patient.

Son objectif premier est **la prévention**, **le rétablissement de l'esthétique** et **l'optimisation de l'expression de toutes les fonctions orales**.

Différentes spécialités odontologiques sont donc impliquées et coordonnées permettant **suivi et conseils**.

D'autre part, l'un des objectifs essentiels est de **favoriser l'intégration scolaire et sociale des patients atteints d'anomalies dentaires.**

De plus, ce centre contribue à **la diffusion des connaissances et des informations auprès des professionnels de santé et des associations de patients afin d'optimiser les modalités d'accueil et de traitement**.

Enfin, cela **participe au réseau et à la coordination avec les autres centres de référence français pour une maladie ou un groupe de maladies rares.**

La formule de travail en réseau est intéressante à maints points de vue, notamment en terme de diagnostic. On peut ainsi s'adresser au Dr Gorry, à Bordeaux, qui propose le diagnostic génétique de mutations dans le gène DSPP pour la dentinogenèse imparfaite.

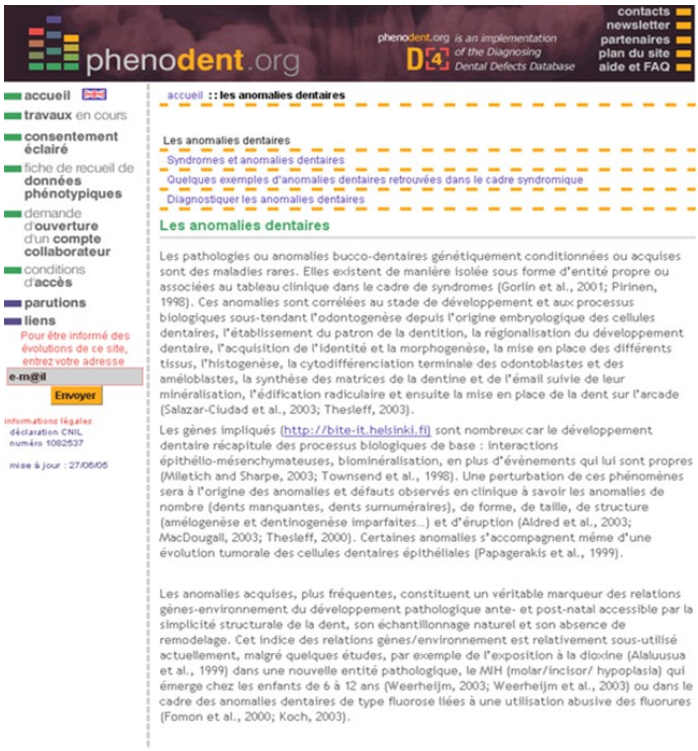
Le but est, qu'à terme, différents centres, en France, proposent des diagnostics moléculaires et que praticiens et patients puissent en bénéficier au travers de réseaux. (11)

7.4 LA RECHERCHE CLINIQUE ET LE CENTRE DE RÉFÉRENCE :

Les activités de recherche cliniques permettent de définir les caractères distinctes de maladies, de les classer, d'étudier leur fréquence, leur répartition, les facteurs de risque, de déterminer les thérapeutiques.

L'e-Registre D[4]/Phenodent (www.phenodent.org) a été développé afin d'animer la surveillance et de potentialiser les projets de recherche autour de ces maladies.

D[4]/Phenodent est une base de données diagnostique des défauts dentaires qui vise à **recueillir des données bucco-dentaires et médicales autour des anomalies dentaires** dans le cadre de consultations spécialisées en odontogénétique. (14)



Page d'accueil de la base de collecte de données internet Phenodent.[12]

Ces informations sont obtenues après un interrogatoire sur l'histoire familiale, médicale et dentaire, un examen clinique en bouche, un bilan radiologique s'il est utile au diagnostic et la prise de documents de référence comme des photos et des moulages. Ces examens seront effectués chez les personnes présentant des anomalies dentaires ainsi que chez d'autres membres de la famille présentant ou non les mêmes défauts afin de poser un diagnostic différentiel.

Une fiche de recueil de ces données est disponible sur le site.

Etant donné la rareté de ces pathologies et des familles affectées, une mise en commun des ressources au niveau français, voire européen, s'impose. (10)

Le but de la collecte de ces données est :

- **de constituer des groupes de patients plus importants pouvant participer à des projets de recherche**,
- **d'analyser les phénotypes bucco-dentaires dans le cadre de syndromes**,

[12] www.phenodent.org, Dr Agnès BLOCH-ZUPAN, centre de référence des manifestations odontologiques de maladies rares, Strasbourg.

- **d'obtenir des données épidémiologiques sur la fréquence de ces pathologies**,
- **de faciliter le diagnostic et la compréhension de ces défauts dentaires et maladies rares** et ainsi, à terme,
- **d'améliorer la prise en charge de ces pathologies**.

Enfin, toutes ces données sont anonymisées pour faire l'objet d'un traitement informatique. (141)

L'objectif est de pouvoir offrir aux personnes présentant des pathologies bucco-dentaires en rapport avec des maladies génétiques ou des affections générales, et à leurs familles, une prise en charge spécialisée et adaptée et de développer des programmes de recherche favorisant une prise en charge consensuelle selon les données acquises de la science. (14)

7.5 LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT :

Les patients atteints d'anomalies dentaires présentent des besoins de prise en charge bucco-dentaires parfois spécifiques.
La handicap mental est également à prendre en considération et parfois la prise en charge ne pourra se faire que sous anesthésie générale ou grâce à l'utilisation du protoxyde d'azote.

Il est important **d'aller à la rencontre des familles atteintes d'une maladie génétique pour échanger, recueillir les demandes et dédramatiser les problèmes bucco-dentaires rencontrés.**

L'objectif majeur est la prévention en particulier par l'utilisation de fluorures topiques et **l'amélioration de la qualité de vie** afin de na pas surajouter un handicap dentaire aux handicaps préexistants. (11)

7.6 CONCLUSION :

Le chirurgien-dentiste contribue au diagnostic, à l'évolution des connaissances sur ces anomalies dentaires génétiquement conditionnées et à l'optimisation de la prise en charge de ces patients. (10)

CONCLUSION.

Nous savons maintenant que le développement normal des dents implique une multitude de gènes, en d'autres termes, plusieurs gènes sont responsables de la forme d'une dent.
Le « code homeobox odontogénique » implique que pour chaque région dentaire en formation, une combinaison spécifique de gènes à homeobox, dans l'ectomésenchyme, dicte la morphologie finale d'une dent primitive qui se développera.
Par ailleurs, les interactions épithélio-mésenchymateuses jouent un rôle central dans la formation dentaire proprement dite et impliquent des molécules signal et des facteurs de transcription utilisés de façon réitérative au cours du développement dentaire.

La compréhension du développement normal des dents joue un rôle important et complémentaire dans la recherche de gènes impliqués dans des anomalies dentaires.
Même si certaines de ces anomalies sont fréquentes comme les agénésies, elles n'en sont pas moins d'origine complexe. Mais la base génétique de certaines agénésies familiales commence à être comprise ; en effet, les gènes Msx1 et Pax9 ont été désignés comme responsables de certains cas d'oligodonties familiales.
Pourtant, seul un petit nombre de mutations a été découvert, ce qui implique que d'autres gènes seraient responsables d'agénésies dentaires.

D'autre part, il reste maintenant à mieux comprendre l'origine des cas les plus fréquents d'hypodonties c'est à dire des agénésies de quelques incisives ou prémolaires.
C'est pourquoi, l'étude de cas familiaux et sporadiques est essentielle pour la découverte de nouvelles mutations de gènes à l'origine de ces anomalies.

Dans le cadre de syndromes, la description de phénotypes dentaires distincts pourrait être un élément de diagnostic utile de certains de ces syndromes.
Un diagnostic précoce signifie un traitement précoce et la prévention d'éventuelles complications.
C'est pourquoi, même si ces syndromes sont rares, le chirurgien-dentiste doit rester vigilent, lors des bilans bucco-dentaires, à toutes anomalies telles que des dents coniques, effilées, de forme coronaire et/ou radiculaire anormale et aux agénésies.

A ce jour, cinq gènes sont à l'origine de l'amélogenèse imparfaite. En fonction du moment où une protéine mutée doit agir durant l'amélogenèse, on obtient des phénotypes amélaires différents.
Malgré cela, l'origine génétique de la majorité des cas d'amélogenèses imparfaites est encore inconnue. Cela signifie que d'autres gènes, ici aussi, devraient être impliqués.
Des recherches seront engagées dans ce sens et dans l'examen précis de cette anomalie afin de tenter de corréler un phénotype d'émail particulier à une mutation donnée.

Une autre anomalie dentaire de structure a maintenant été bien étudiée : il s'agit de la dentinogenèse imparfaite. A l'heure actuelle, seul le gène DSPP a été découvert, responsable de phénotypes de sévérités différentes.
Là aussi, les études de familles avec des phénotypes bien définis sont nécessaires pour clarifier jusqu'où ces défauts dentinaires divers représentent les variations phénotypiques d'une seule maladie**.**
De plus, il semblerait que des mutations de ce gène soient à l'origine d'autres symptômes notamment auditifs. Les prochaines recherches dans ce domaine tendront à infirmer ou confirmer cela.

Dans les années à venir, les données diagnostiques vont s'étendre, en particulier grâce aux bases de données dentaires telles que le registre Phenodent qui permet de

recueillir des informations précises sur les signes cliniques dentaires dans le cadre d'anomalies diverses de la denture.
Ce type de bases de données permet également d'augmenter le nombre de familles disponibles pour effectuer des recherches sur le gène responsable d'anomalies.

Le diagnostic de telles anomalies doit reposer sur les données acquises de la science.
Si le chirurgien dentiste n'est pas en mesure d'effectuer un tel diagnostic, il doit adresser le patient et sa famille vers des consultations spécialisées.

Le chirurgien-dentiste est souvent le premier à diagnostiques ces anomalies, il contribue donc au diagnostic, à l'évolution des connaissances sur ces défauts dentaires génétiquement conditionnées et à l'optimisation de la prise en charge de ces patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. ABERG T, WANG XP, KIM JH et coll.
Runx2 mediates FGF signaling from epithelium to mesenchyme during tooth morphogenesis.
Dev Biol 2004;**270**(1):76-93.

2. ADEBOYE SO, COLE BO, HOBSON RS et WRIGHT MJ.
Severe hypodontia in a set of triplets.
Br Dent J 2006;**201**(2):93-96.

3. ALDRED MJ, SAVARIRAYAN R et CRAWFORD PJM.
Amelogenesis imperfecta: a classification and catalogue for the 21st century.
Oral Dis 2003;**9**(1):19-23.

4. APLIN HM, HIRST KL et DIXON MJ.
Refinement of the dentinogenesis imperfecta type II locus to an interval of less than 2 centiMorgans at chromosome 4q21 and the creation of a yeast artificial chromosome contig of the critical region.
J Dent Res 1999;**78**(6):1270-1276.

5. ARTE S, NIEMINEN P, APAJALAHTI S et coll.
Characteristics of incisor-premolar hypodontia in families.
J Dent Res 2001;**80**(5):1445-1450.

6. BATRA A, DUGALL R et PARKASH H.
Non-syndromic multiple supernumerary teeth transmitted as an autosomal dominant trait.
J Oral Pathol Med 2005;**34**:621-625.

7. BEATTIE ML, KIM JW, GONG SG et coll.

Phenotypic variation in dentinogenesis imperfecta/dentin dysplasia linked to 4q21.
J Dent Res 2006;**85**(4):329-333.

8. BEI M et MAAS R.
FGFs and BMP4 induce both Msx1-independent and Msx1-dependent signaling pathways in early tooth development.
Development 1998;**125**(21):4325-3433.

9. BERGENDAL B, NORDERYD J, BAGESUND M et HOLST A.
Signs and symptoms from ectodermal organs in young Swedish individuals with oligodontia.
Int J Paediatr Dent 2006;**16**(5):320-326.

10. BLOCH-ZUPAN A.
Génétique : la contribution de l'odontologie.
Chir Dent Fr 2004;**1184**:30-35.

11. BLOCH-ZUPAN A.
Odonto-génétique : une nouvelle facette de notre profession !
Chir Dent Fr 2004;**1182**:77-86.

12. BLOCH-ZUPAN A et GOODMAN JR.
Otodental syndrome.
Orphanet J Rare Dis 2006;**1**:5.

13. BLOCH-ZUPAN A et MACHWIRTH F.
Les amélogenèses imparfaites : vers une classification moléculaire.
J Odontol Stomatol Pediatr 1997;**7**(1):81-88.

14. BLOCH-ZUPAN A et TOUPENAY S.
Quintessence 2006 : Recherche : La génétique dentaire en 2006.
http://www.adf.asso.fr/cfm/site/quintessence/web.cfm?rubrique=47&annee=2006

15. BROOK AH, ELCOCK C, AL-SHAROOD MH et coll.
Further studies of a model for the etiology of anomalies of tooth number and size in humans.
Connect Tissue Res 2002;**43**(2/3):289-295.

16. BUCKLEY JK et DORAN GA.
True oligodontia with microdontia in monozygous twins: implications for reappraisal of Butler's Field Theory.
Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 2001;**43**(1):1-10.

17. BURDON KP, MCKAY JD, SALE MM et coll.
Mutations in a novel gene, NHS, cause the pleiotropic effects of Nance-Horan syndrome, including severe congenital cataract, dental anomalies, and mental retardation.
Am J Hum Genet 2003;**73**(5):1120-1130.

18. CAMILLERI S.
Maxillary canine anomalies and tooth agenesis.
Eur J Orthod 2005;**27**(5):450-456.

19. CARELS C.
Genetics and the dento-facial complex.
Orthod Fr 2006;**77**(1):79-84.

20. CAUWELS R, DE COSTER PJ, MORTIER GR et coll.
Dentinogenesis imperfecta associated with short stature, hearing loss and mental retardation: a new syndrome with autosomal recessive inheritance?
J Oral Pathol Med 2005;**34**(7):444-446.

21. CHAI Y et MAXSON RE Jr.
Recent advances in craniofacial morphogenesis.
Dev Dyn 2006;**235**(9):2353-2375.

22. CHALOTHORN LA, SBEEMAN C, EBERSOLE J et coll.
Hypodontia and ovarian cancer : Is there a link ?
The 85th general session and exhibition of the international association of dental research, New Orleans, March 21-24, 2007.
http://iadr.confex.com/iadr/2007orleans/techprogram/abstract_93190.htm

23. CHEN S, SANTOS L, VUONG R et coll.
Altered gene expression in human cleidocranial dysplasia dental pulp cells.
Arch Oral Biol 2005;**50**(2):227-236.

24. CHI N et EPSTEIN JA.
Getting your Pax straight: Pax proteins in development and disease.
Trends Genet 2002;**18**:41–47.

25. CHIMENOS-KUSTNER E, PASCUAL M, BLANCO I et FINESTRES F.
Hereditary familial polyposis and Gardner's syndrome: contribution of the odonto-stomatology examination in its diagnosis and a case description.
Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;**10**(5):402-409.

26. CHISHTI MS, MUHAMMED D, HAIDER M et AHMED W.
A novel missense mutation in MSX1 underlies autosomal recessive oligodontia with associated dental anomalies in Pakistani families.
J Hum Genet 2006;**51**(10):872-878.

27. COBOURNE MT.
The genetic control of early odontogenesis.
Br J Orthod 1999;**26**(1):21-28.

28. COBOURNE MT et MITSIADIS T.
Neural crest cells and patterning of the mammalian dentition.
J Exp Zoolog B Mol Dev Evol 2006;**306B**:251-260.

29. COBOURNE MT et SHARPE PT.
Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch.
Arch Oral Biol 2003;**48**(1):1-14.

30. COLLIER PM, SAUK JJ, ROSENBLOOM SJ et coll.
An amelogenin gene defect associated with human X-linked amelogenesis imperfecta.
Arch Oral Biol 1997;**42**(3):235-242.

31. DAS P, HAI M, ELCOCK C et coll.
Novel missense mutations and a 288-bp exonic insertion in PAX9 in families with autosomal dominant hypodontia.
Am J Med Genet A 2003;**118**(1):35-42.

32. DAS P, STOCKTON DW, BAUER C et coll.
Haploinsufficiency of PAX9 is associated with autosomal dominant hypodontia.
Hum Genet 2002;**110**(4):371-376.

33. DE MUYNCK S, SCHOLLEN E, MATTHIJS G et coll.
A novel MSX1 mutation in hypodontia.
Am J Med Genet A 2004;**128**(4):401-403.

34. DESAI RS et SHAH NP.
Multiple supernumerary teeth in two brothers: a case report.
J Oral Pathol Med 1998;**27**(8):411-413.

35. DONG J, AMOR D, ALDRED MJ et coll.
DLX3 mutation associated with autosomal dominant amelogenesis imperfecta with taurodontism.
Am J Med Genet A 2005;**133**(2):138-141.

36. DONG J, GU TT, JEFFORDS L et MACDOUGALL M.
Dentin phosphoprotein compound mutation in dentin sialophosphoprotein causes dentinogenesis imperfecta type III.
Am J Med Genet A 2005;**132**(3):305-309.

37. DONG J, GU TT, SIMMONS D et MACDOUGALL M.
Enamelin maps to human chromosome 4q21 within the autosomal dominant amelogenesis imperfecta locus.
Eur J Oral Sci 2000;**108**(5):353-358.

38. DOS SANTOS BM, RIBEIRO RR, STUANI AS et coll.
Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: dental and craniofacial findings in a Brazilian child.
Braz Dent J 2006;**17**(3):249-254.

39. D'SOUZA RN, ABERG T, GAIKWAD J et coll.
Cbfa1 is required for epithelial-mesenchymal interactions regulating tooth development in mice.
Development 1999;**126**(13):2911-2920.

40. ESPINOZA HM, COX CJ, SEMINA EV et AMENDT BA.
A molecular basis for differential developmental anomalies in Axenfeld-Rieger syndrome.
Hum Mol Genet 2002;**11**(7):743-753.

41. FRAZIER-BOWERS SA, GUO DC, CAVENDER A et coll.
A novel mutation in human PAX9 causes molar oligodontia.
J Dent Res 2002;**81**(2):129-133.

42. FRAZIER-BOWERS SA, SCOTT MR, CAVENDER A et coll.

Mutational analysis of families affected with molar oligodontia.
Connect Tissue Res 2002;**43**(2/3):296-300.

43. GERITS A, NIEMINEN P, DE MUYNCK S et CARELS C.
Exclusion of coding region mutations in MSX1, PAX9 and AXIN2 in eight patients with severe oligodontia phenotype.
Orthod Craniofac Res 2006;**9**(3):129-136.

44. GHOUL-MAZGAR S, HOTTON D, LEZOT F et coll.
Expression pattern of Dlx3 during cell differentiation in mineralized tissues.
Bone 2005;**37**(6):799-809.

45. GOLDENBERG M, DAS P, MESSERSMITH M et coll.
Clinical, radiographic, and genetic evaluation of a novel form of autosomal-dominant oligodontia.
J Dent Res 2000;**79**(7):1469-1475.

46. GRANAT J.
Histoire naturelle des dents humaines. Société Française d'Histoire de l'Art Dentaire (S.F.H.A D.). Actes de la S.F.H.A.D., Toulouse, 15-16 juin 2001.
http://www.bium.univ-paris5.fr/sfhad

47. GREENE SR, YUAN ZA, WRIGHT JT et coll.
A new frameshift mutation encoding a truncated amelogenin leads to X-linked amelogenesis imperfecta.
Arch Oral Biol 2002;**47**(3):211-217.

48. HALL RK.
Solitary median maxillary central incisor (SMMCI) syndrome.
Orphanet J Rare Dis 2006;**1**:12.

49. HAN J, ITO Y, YEO JY et coll.
Cranial neural crest-derived mesenchymal proliferation is regulated by Msx1-mediated p19(INK4d) expression during odontogenesis.
Dev Biol 2003;**261**(1):183-196.

50. HARRY M.
Génétique moléculaire et évolutive.
Paris : Maloine, 2001.

51. HART PS, ALDRED MJ, CRAWFORD PJ et coll.
Amelogenesis imperfecta phenotype-genotype correlations with two amelogenin gene mutations.
Arch Oral Biol 2002;**47**(4):261-265.

52. HART PS, HART TC, MICHALEC MD et coll.
Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta.
J Med Genet 2004;**41**(7):545-549.

53. HART PS, HART TC, SIMMER JP et WRIGHT JT.

A nomenclature for X-linked amelogenesis imperfecta.
Arch Oral Biol 2002;**47**(4):255-260.

54. HART PS, MICHALEC MD, SEOW WK et coll.
Identification of the enamelin (g.8344delG) mutation in a new kindred and presentation of a standardized ENAM nomenclature.
Arch Oral Biol 2003;**48**(8):589-596.

55. HART PS, WRIGHT JT, SAVAGE M et coll.
Exclusion of candidate genes in two families with autosomal dominant hypocalcified amelogenesis imperfecta.
Eur J Oral Sci 2003;**111**(4):326-331.

56. HART S, HART T, GIBSON C et WRIGHT JT.
Mutational analysis of X-linked amelogenesis imperfecta in multiple families.
Arch Oral Biol 2000;**45**(1):79-86.

57. HART TC, HART PS, GORRY MC et coll.
Novel ENAM mutation responsible for autosomal recessive amelogenesis imperfecta and localised enamel defects.
J Med Genet 2003;**40**(12):900-906.

58. HIRTZLIN I, HERBAULT M, NABARETTE H et coll.
Haute Autorité de Santé : Service qualité de l'information médicale : Référentiel pour l'évaluation des centres de référence maladies rares, 28 Février 2007.
http://www.has-sante.fr/

59. HOLAPPA H, NIEMINEN P et TOLYA L.
Splicing site mutations in dentin sialophosphoprotein causing dentinogenesis imperfecta type II.
Eur J Oral Sci 2006;**114**(5):381-384.

60. HU JC et YAMAKOSHI Y.
Enamelin and autosomal-dominant amelogenesis imperfecta.
Crit Rev Oral Biol Med 2003;**14**(6):387-398.

61. HU JC, ZHANG CH, YANG Y et coll.
Cloning and characterization of the mouse and human enamelin genes.
J Dent Res 2001;**80**(3):898-902.

62. HU CC, HART TC, DUPONT BR et coll.
Cloning human enamelin cDNA, chromosomal localization, and analysis of expression during tooth development.
J Dent Res 2000;**79**(4):912-919.

63. IDREES F, BLOCH-ZUPAN A, FREE SL et coll.
A novel homeobox mutation in the PITX2 gene in a family with Axenfeld-Rieger syndrome associated with brain, ocular, and dental phenotypes.
Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2006;**141**(2):184-191.

64. JERNVALL J et JUNG HS.
Genotype, phenotype, and developmental biology of molar tooth characters.
Am J Phys Anthropol 2000;(Suppl 31):171-190.

65. JERNVALL J, KERANEN SV et THESLEFF I.
Evolutionary modification of development in mammalian teeth: quantifying gene expression patterns and topography.
Proc Natl Acad Sci U S A 2000;**97**(26):14444-14448.

66. JERNVALL J et THESLEFF I.
Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis.
Mech Dev 2000;**92**(1):19-29.

67. JUMLONGRAS D, BEI M, STIMSON JM et coll.
A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome.
Am J Hum Genet 2001;**69**(1):67-74.

68. JUMLONGRAS D, LIN JY, CHAPRA A et coll.
A novel missense mutation in the paired domain of PAX9 causes non-syndromic oligodontia.
Hum Genet 2004;**114**(3):242-249.

69. KAPADIA H, FRAZIER-BOWERS S, OGAWA T et D'SOUZA RN.
Molecular characterization of a novel PAX9 missense mutation causing posterior tooth agenesis.
Eur J Hum Genet 2006;**14**(4):403-409.

70. KIDA M, ARIGA T, SHIRAKAWA T et coll.
Autosomal-dominant hypoplastic form of amelogenesis imperfecta caused by an enamelin gene mutation at the exon-intron boundary.
J Dent Res 2002;**81**(11):738-742.

71. KIM JW, HU JC, LEE JI et coll.
Mutational hot spot in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II.
Hum Genet 2005;**116**(3):186-191.

72. KIM JW, NAM SH, JANG KT et coll.
A novel splice acceptor mutation in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II.
Hum Genet 2004;**115**(3):248-254.

73. KIM JW, SEYMEN F, LIN BP et coll.
ENAM mutations in autosomal-dominant amelogenesis imperfecta.
J Dent Res 2005;**84**(3):278-282.

74. KIM JW, SIMMER JP, HART TC et coll.
MMP-20 mutation in autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta.
J Med Genet 2005;**42**(3):271-275.

75. KIM JW, SIMMER JP, HU YY et coll.

Amelogenin p.M1T and p.W4S mutations underlying hypoplastic X-linked amelogenesis imperfecta.
J Dent Res 2004;**83**(5):378-383.

76. KIM JW, SIMMER JP, LIN BP et HU JC.
Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia.
J Dent Res 2006;**85**(3):267-271.

77. KIM JW, SIMMER JP, LIN BP et coll.
Mutational analysis of candidate genes in 24 amelogenesis imperfecta families.
Eur J Oral Sci 2006;**114**(Suppl 1):3-12.

78. KINDELAN SA, BROOK AH et GANGEMI L.
Detection of a novel mutation in X-linked amelogenesis imperfecta.
J Dent Res 2000;**79**(12):1978-1982.

79. KLEIN ML, NIEMINEN P, LAMMI L et coll.
Novel mutation of the initiation codon of PAX9 causes oligodontia.
J Dent Res 2005;**84**(1):43-47.

80. KOLENC-FUSE FJ.
Tooth agenesis: in search of mutations behind failed dental development.
Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;**9**(5):390-395.

81. KOUL M et KOUL R.
An impacted supplemental premolar in the mandible.
J Indian Soc Pedod Prev Dent 2006;**24**(Suppl 2):38-40.

82. KU CL, DUPUIS-GIROD S, DITTRICH AM et coll.
NEMO mutations in 2 unrelated boys with severe infections and conical teeth.
Pediatrics 2005;**115**(5):e615-e619.

83. KURISU K et TABATA MJ.
Human genes for dental anomalies.
Oral Dis 1997;**3**(4):223-228.

84. LAGERSTROM M, DAHL N, NAKAHORI Y et coll.
A deletion in the amelogenin gene (AMG) causes X-linked amelogenesis imperfecta (AIH1).
Genomics 1991;**10**(4):971-975.

85. LAMMI L, ARTE S, SOMER M et coll.
Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer.
Am J Hum Genet 2004;**74**(5):1043-1050.

86. LAMMI L, HALONEN K, PIRINEN S et coll.
A missense mutation in PAX9 in a family with distinct phenotype of oligodontia.
Eur J Hum Genet 2003;**11**(11):866-871.

87. LARMOUR CJ, MOSSEY PA, THIND BS et coll.
Hypodontia--a retrospective review of prevalence and etiology. Part I.
Quintessence Int 2005;**36**(4):263-270.

88. LAURIKKALA J, KASSAI Y, PAKKASJARVI L et coll.
Identification of a secreted BMP antagonist, ectodin, integrating BMP, FGF, and SHH signals from the tooth enamel knot.
Dev Biol 2003;**264**(1):91-105.

89. LENCH NJ et BROOK AH.
DNA diagnosis of X-linked amelogenesis imperfecta (AIH1).
J Oral Pathol Med 1997;**26**(3):135-137.

90. LEXNER MO, BARDOW A, HERTZ JM et coll.
Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ectodermal dysplasia.
Int J Paediatr Dent 2007;**17**(1):10-18.

91. LI W, GAO C, YAN Y et DENBESTEN P.
X-linked amelogenesis imperfecta may result from decreased formation of tyrosine rich amelogenin peptide (TRAP).
Arch Oral Biol 2003;**48**(3):177-183.

92. LIDRAL AC et REISING BC.
The role of MSX1 in human tooth agenesis.
J Dent Res 2002;**81**(4):274-278.

93. LIND LK, STECKSEN-BLICKS C, LEJON K et SCHMITT-EGENOLF M.
EDAR mutation in autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia in two Swedish families.
BMC Med Genet 2006;**7**:80.

94. LIU W, SELEVER J, LU MF et MARTIN FJ.
Genetic dissection of Pitx2 in craniofacial development uncovers new functions in branchial arch morphogenesis, late aspects of tooth morphogenesis and cell migration.
Development 2003;**130**(25):6375-6385.

95. LUCAS J.
The syndromic tooth--the aetiology, prevalence, presentation and evaluation of hypodontia in children with syndromes.
Ann R Australas Coll Dent Surg 2000;**15**:211-217.

96. MAAS R et BEI M.
The genetic control of early tooth development.
Crit Rev Oral Biol Med 1997;**8**(1):4-39.

97. MACDOUGALL M, DONG J et ACEYEDO AC.
Molecular basis of human dentin diseases.
Am J Med Genet A 2006;**140**(23):2536-2546.

98. MACDOUGALL M, JEFFORDS LG, GU TT et coll.
Genetic linkage of the dentinogenesis imperfecta type III locus to chromosome 4q.
J Dent Res 1999;**78**(6):1277-1282.

99. MACIOLEK NL, ALWARD WL, MURRAY JC et coll.
Analysis of RNA splicing defects in PITX2 mutants supports a gene dosage model of Axenfeld-Rieger syndrome.
BMC Med Genet 2006;**7**:59.

100. MALMGREN B, LINDSKOG S, ELGADI A et NORGREN S.
Clinical, histopathologic, and genetic investigation in two large families with dentinogenesis imperfecta type II.
Hum Genet 2004;**114**(5):491-498.

101. MARDH CK, BACKMAN B, HOLMGREN G et coll.
A nonsense mutation in the enamelin gene causes local hypoplastic autosomal dominant amelogenesis imperfecta (AIH2).
Hum Mol Genet 2002;**11**(9):1069-1074.

102. MENSAH JK, AGAWA T, KAPADIA H et coll.
Functional analysis of a mutation in PAX9 associated with familial tooth agenesis in humans.
J Biol Chem 2004;**279**(7):5924-5933

103. MILETICH I et SHARPE PT.
Normal and abnormal dental development.
Hum Mol Genet 2003;**12**(Spec No 1):69-73.

104. MODESTO A, MORENO LM, KRAHN K et coll.
MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis.
J Dent Res 2006;**85**(6):542-546.

105. MOLLA M, BERDAL A, NAULIN-IFI C et coll.
Les amélogenèses imparfaites.
Chir Dent Fr 2005;**1233**:45-53.

106. MORLON A, MUNNICH A et SMAHI A.
TAB2, TRAF6 and TAK1 are involved in NF-kappaB activation induced by the TNF-receptor, Edar and its adaptator Edaradd.
Hum Mol Genet 2005;**14**(23):3751-3757.

107. MOSTOWSKA A, BIEDZIAK B et JAGODZINSKI PP.
Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms may be a risk factor for selective tooth agenesis.
J Hum Genet 2006;**51**(3):262-266.

108. MOSTOWSKA A, BIEDZIAK B et TRZECIAK WH.
A novel c.581C>T transition localized in a highly conserved homeobox sequence of MSX1: is it responsible for oligodontia?
J Appl Genet 2006;**47**(2):159-164.

109. MOSTOWSKA A, BIEDZIAK B et TRZECIAK WH.
A novel mutation in PAX9 causes familial form of molar oligodontia.
Eur J Hum Genet 2006;**14**(2):173-179.

110. MOSTOWSKA A, KOBIELAK A, BIEDZIAK B et TRZECIAK WH.
Novel mutation in the paired box sequence of PAX9 gene in a sporadic form of oligodontia.
Eur J Oral Sci 2003;**111**(3):272-276.

111. MOSTOWSKA A, KOBIELAK A et TRZECIAK WH.
Molecular basis of non-syndromic tooth agenesis: mutations of MSX1 and PAX9 reflect their role in patterning human dentition.
Eur J Oral Sci 2003;**111**(5):365-370.

112. MUNDLOS S.
Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics.
J Med Genet 1999;**36**(3):177-182.

113. NICLAS O.
Conférence : Les interrogations des associations de malades et leurs attentes dans notre spécialité : exemple des dysplasies ectodermiques. Congrès ADF, Paris, 23 Novembre 2006.

114. NICLAS O.
Conférence sur les dysplasies ectodermiques.
Faculté de chirurgie-dentaire, Nantes, 27 Novembre 2006.

115. NIEMINEN P, ARTE S, TANNER D et coll.
Identification of a nonsense mutation in the PAX9 gene in molar oligodontia.
Eur J Hum Genet 2001;**9**(10):743-746.

116. NIEMINEN P, KOTILAINEN J, AALTO Y et coll.
MSX1 gene is deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome patients with oligodontia.
J Dent Res 2003;**82**(12):1013-1017.

117. NINO-ROSALES ML et PATEL PI.
Genes underlying familial hypodontia: a review and discussion of the role of dental hygienists in future research.
J Dent Hyg 2005;**79**(3):10.

118. NUSIER M, YASSIN O, HART TC et coll.
Phenotypic diversity and revision of the nomenclature for autosomal recessive amelogenesis imperfecta.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;**97**(2):220-230.

119. OGAWA T, KAPADIA H, FENG JQ et coll.
Functionnal consequences of interactions between Pax9 and Msx1 genes in normal and abnormal tooth development.
J Biol Chem 2006;**281**(27):18363-18369.

120. ORHAN AI, OZER L et ORHAN K.
Familial occurrence of nonsyndromal multiple supernumerary teeth. A rare condition.
Angle Orthod 2006;**76**(5):891-897.

121. OZDEMIR D, HART PS, FIRATLI E et coll.
Phenotype of ENAM mutations is dosage-dependent.
J Dent Res 2005;**84**(11):1036-1041.

122. OZDEMIR D, HART PS, RYU OH et coll.
MMP20 active-site mutation in hypomaturation amelogenesis imperfecta.
J Dent Res 2005;**84**(11):1031-1035.

123. PAINE ML, LEI YP, DICKERSON K et SNEAD ML.

Altered amelogenin self-assembly based on mutations observed in human X-linked amelogenesis imperfecta (AIH1).
J Biol Chem 2002;**277**(19):17112-17116.

124. PEMBERTON TJ, GEE J et PATEL PI.
Gene discovery for dental anomalies : a primer for the dental professional.
J Am Dent Assoc 2006;**137**(6):743-752.

125. PEREIRA TV, SALZANO FM, MOSTOWSKA A et coll.
Natural selection and molecular evolution in primate PAX9 gene, a major determinant of tooth development.
Proc Natl Acad Sci U S A 2006;**103**(15):5676-5681.

126. PERES RC, SCAREL-CAMINAGA RM, DO ESPIRITO SANTO AR et LINE SR.
Association between Pax-9 promoter polymorphisms and hypodontia in humans.
Arch Oral Biol 2005;**50**(10):861-871.

127. PETERS H et BALLING R.
Teeth. Where and how to make them.
Trends Genet 1999;**15**(2):59-65.

128. PETERS H, NEUBUSER A et BALLING R.
Pax genes and organogenesis: Pax9 meets tooth development.
Eur J Oral Sci 1998;**106**(Suppl 1):38-43.

129. PHILIP N.
Hérédité complexe : génétique des maladies communes.
Site éditeur : Université de la Méditerranée, Aix-Marseille II, Faculté de Médecine, Serveur pédagogique 2002
http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/learnet/webcours/genetique/heredite_complexe/index.htm

130. PIETTE E et GOLBERG M.
La dent normale et pathologique.
Bruxelles : De Boeck et Larcier, 2001.

131. PIRINEN S, KENTALA A, NIEMINEN P et coll.
Recessively inherited lower incisor hypodontia.
J Med Genet 2001;**38**(8):551-556.

132. PUEL A, REICHENBACH J, BUSTAMANTE J et coll.
The NEMO mutation creating the most-upstream premature stop codon is hypomorphic because of a reinitiation of translation.
Am J Hum Genet 2006;**78**(4):691-701.

133. QIN C, BABA O et BUTLER WT.
Post-traductional modifications of SIBLING proteins and their roles in osteogenesis and dentinogenesis.
Crit Rev Oral Biol Med 2004;**15**(3):126-136.

134. RAJPAR MH, HARLEY K et LAING C.
Mutation of the gene encoding the enamel-specific protein, enamelin, causes autosomal-dominant amelogenesis imperfecta.
Hum Mol Genet 2001;**10**(16):1673-1677.

135. RAJPAR MH, KOCH RM, MELLODY KT et coll.
Mutation of the signal peptide region of the bicistronic gene DSPP affects translocation to the endoplasmic reticulum and results in defective dentine biomineralization.
Hum Mol Genet 2002;**11**(21):2559-2565.

136. RAVASSIPOUR DB, HART PS, HART TC et coll.
Unique enamel phenotype associated with amelogenin gene (AMELX) codon 41 point mutation.
J Dent Res 2000;**79**(7):1476-1481.

137. RUCH JV.
Odontoblast commitment and differentiation.
Biochem Cell Biol 1998;**76**(6):923-938.

138. SAINT-PIERRE F.
Avis du 13 décembre 2006 : Traitement des agénésies dentaires multiples liées aux dysplasies ectodermiques ou à d'autres maladies rares. Publication du 24 Janvier 2007.
http://www.has-sante.fr

139. SALAZAR-CIUDAD I et JERNVALL J.
A gene network model accounting for development and evolution of mammalian teeth.
Proc Natl Acad Sci U S A 2002;**99**(12):8116-8120.

140. SANDOR GK, CARMICHAEL RP et CORAZA L.
Genetic mutations in certain head and neck conditions of interest to the dentist.
J Can Dent Assoc 2001;**67**(10):594-599.

141. SANS AUTEUR.
Syndromes et anomalies dentaires.
http://www.phenodent.org/

142. SANS AUTEUR.
Animaux transgéniques et « knock-out », comment les chercheurs explorent-ils l'univers génétiques.
Université McGill Montréal.
http://mni.mcgill.ca/nm/1999f/fr/transgenes.html

143. SANS AUTEUR.
Association française des dysplasies ectodermiques (A.F.D.E.).
http://www.afde.net/

144. SANS AUTEUR.
Hypophosphatasie.
http://www.orpha.net/

145. SANS AUTEUR.
Ostéogenèse imparfaite.
http://www.orpha.net/

146. SANS AUTEUR.
Rapport de la conférence européenne sur les maladies rares.

European conference of rares deseases (E.C.R.D.) : Luxembourg 21-22 juin 2005.
http://www.rare-**luxembourg**2005.org/go.php?p=press_kit&u=images/ECRDtotal_fr.pdf

147. SASAKI T, ITO Y, XU X et coll.
LEF1 is a critical epithelial survival factor during tooth morphogenesis.
Dev Biol 2005;**278**(1):130-143.

148. SCAREL RM, TREVILATTO PC, DI HIPOLITO et coll.
Absence of mutations in the homeodomain of the MSX1 gene in patients with hypodontia.
Am J Med Genet 2000;**92**(5):346-349.

149. SIMMER JP et HU JC.
Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry.
J Dent Educ 2001;**65**(9):896-905.

150. SLAYTON RL, WILLIAMS L, MURRAY JC et coll.
Genetic association studies of cleft lip and/or palate with hypodontia outside the cleft region.
Cleft Palate Craniofac J 2003;**40**(3):274-279.

151. SONG Y, WANG C, PENG B et coll.
Phenotypes and genotypes in 2 DGI families with different DSPP mutations.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;**102**(3):360-374.

152. STEPHANOPOULOS G, GAREFALAKI ME et LYROUDIA K.
Genes and related proteins involved in amelogenesis imperfecta.
J Dent Res 2005;**84**(12):1117-11126.

153. STOCKTON DW, DAS P, GOLDENBERG M et coll.
Mutation of PAX9 is associated with oligodontia.
Nat Genet 2000;**24**(1):18-19.

154. TANAKA JL, ONO E, FILHO EM et coll.
Cleidocranial dysplasia: importance of radiographic images in diagnosis of the condition.
J Oral Sci 2006;**48**(3):161-166.

155. TAO R, JIN B, GUO SZ et coll.
A novel missense mutation of the EDA gene in a Mongolian family with congenital hypodontia.
J Hum Genet 2006;**51**(5):498-502.

156. TARPEY P, PEMBERTON TJ, STOCKTON DW et coll.
A novel Gln358Glu mutation in ectodysplasin A associated with X-linked dominant incisor hypodontia.
Am J Med Genet A 2007;**143**(4):390-394.

157. THESLEFF I.
The genetic basis of normal and abnormal craniofacial development.
Acta Odontol Scand 1998;**56**(6):321-325.

158. THESLEFF I.

Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis.
J Cell Sci 2003;**116**(Pt 9):1647-1648.

159. THESLEFF I.
The genetic basis of tooth development and dental defects.
Am J Med Genet A 2006;**140**(23):2530-2535.

160. THESLEFF I et JERNVALL J.
The enamel knot: a putative signaling center regulating tooth development.
Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1997;**62**:257-267.

161. THESLEFF I et MIKKOLA M.
The role of growth factors in tooth development.
Int Rev Cytol 2002;**217**:93-135.

162. THOTAKURA SR, MAH T, SRINIVASAN R et coll.
The non-collagenous dentin matrix proteins are involved in dentinogenesis imperfecta type II (DGI-II).
J Dent Res 2000;**79**(3):835-839.

163. TOWNSEND GC, RICHARDS L, HUGHES T et coll.
Epigenetic influences may explain dental differences in monozygotic twin pairs.
Aust Dent J 2005;**50**(2):95-100.

164. TUCKER AS et SHARPE PT.
Molecular genetics of tooth morphogenesis and patterning: the right shape in the right place.
J Dent Res 1999;**78**(4):826-834.

165. VAN DEN BOOGAARD MJ, DORLAND M, BEEMER FA et VAN AMSTEL HK.
MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans.
Nat Genet 2000;**24**(4):342-343.

166. VASTARDIS H.
The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies.
Am J Orthod Dentofac Orthop 2000;**117**(6):650-656.

167. VASTARDIS H, KARIMBUX N, GUTHUA SW et coll.
A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis.
Nat Genet 1996;**13**(4):417-421.

168. VIEIRA AR.
Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis.
J Dent Res 2003;**82**(3):162-165.

169. VIEIRA AR, MEIRA R, MODESTO A et MURRAY JC.
MSX1, PAX9, and TGFA contribute to tooth agenesis in humans.
J Dent Res 2004;**83**(9):723-727.

170. WANG XP, ABERG T, JAMES MJ et coll.
Runx2 (Cbfa1) inhibits Shh signaling in the lower but not upper molars of mouse embryos and prevents the budding of putative successional teeth.
J Dent Res 2005;**84**(2):138-143.

171. WANG Y, ZHAO H, ZHANG X et FENG H.
Novel identification of a four-base-pair deletion mutation in PITX2 in a Rieger syndrome family.
J Dent Res 2003;**82**(12):1008-1012.

172. WISNIEWSKI SA, KOBIELAK A, TRZECIAK WH et KOBIELAK K.
Recent advances in understanding of the molecular basis of anhidrotic ectodermal dysplasia: discovery of a ligand, ectodysplasin A and its two receptors.
J Appl Genet 2002;**43**(1):97-107.

173. XIAO S, YU C, CHOU X et coll.
Dentinogenesis imperfecta 1 with or without progressive hearing loss is associated with distinct mutations in DSPP.
Nat Genet 2001;**27**(2):201-204.

174. YOKOSE T, SAKAMATO T, SUEISHI K et coll.
Two cases with supernumerary teeth in lower incisor region.
Bull Tokyo Dent Coll 2006;**47**(1):19-23.

175. YOSHIDA T, KANEGANE H, OSATO M et coll.
Functional analysis of RUNX2 mutations in Japanese patients with cleidocranial dysplasia demonstrates novel genotype-phenotype correlations.
Am J Hum Genet 2002;**71**(4):724-738.

176. ZHANG X, ZHAO J, LI C et coll.
DSPP mutation in dentinogenesis imperfecta Shields type II.
Nat Genet 2001;**27**(2):151-152.

177. ZHANG Y, WANG S, SONG Y et coll.
Timing of odontogenic neural crest cell migration and tooth-forming capability in mice.
Dev Dyn 2003;**226**(4):713-718.

Chère Melle,

Nous avons bien reçu votre demande de droit de reproduction pour certaines illustrations provenant de l'ouvrage « La dent normale et pathologique » de E. Piette et M. Goldberg. Il s'agit des illustrations 5a (p. 218), 10b (p. 221) et 15a (p. 224).

Nous vous donnons le droit de reproduire ces images dans le cadre de votre thèse, pour autant que vous indiquiez la source de ces illustrations, à savoir la mention :

« Cette illustration est issue de l'ouvrage « La dent normale et pathologique » de E. Piette et M. Goldberg. Copyright De Boeck & Larcier, 2001. »

Bien cordialement

Olivier Ruol

Olivier Ruol
Editeur adjoint
Sciences/Technique/Médecine
De Boeck Université - ESTEM
Tel direct : +32 10 48 26 33
****
Groupe De Boeck
Fond Jean-Pâques, 4
1348 Louvain-la-Neuve (Belgium)
http://www.deboeck.com/
Tel : +32 10 48 25 11
Fax : +32 10 48 26 50
****

Dear Ms.Mélina Binet

My name is Miyuki Kida.
I'm the first author of "Autosomal-dominant hypoplastic form of amelogenesis imperfecta caused by an enamelin gene mutation at the exon-intron boundary" in JDR.

I have decided to grant your request.
Please excuse me for not getting back to you earlier.

Yours Sincerely,

****

Miyuki Kida, D.D.S., Ph.D.
Department of Pediatrics,
Hokkaido University Graduate School of Medicine,
N-15, W-7, Kita-ku, Sapporo, 060-8638
Japan

e-mail : m-kida@med.hokudai.ac.jp

> From: mélina binet <melina.binet@yahoo.fr>
> Date: Mon, 5 Mar 2007 15:04:13 +0000 (GMT)
> To: tada-ari@med.hokudai.ac.jp
> Subject: authorization request
>
> Hello,
>
> My name is Mélina Binet and I'm a dentist student in Nantes (France
>).
> Currently I carry out a report about the contribution of genetics in
> the understanding of dental anomalies and I would need your
> authorization in order to publish images in my report.
> It is about the Fig. 1B which is in your article called
> "Autosomal-dominant hypoplastic form of amelogenesis imperfecta caused
> by an enamelin gene mutation at the exon-intron boundary" drawn from
> Journal of Dental Research, in 2002, Vol.81, N°.11, p.739.
>
> In advance I thank you for the assistance which you will bring to me.
>
> Mélina Binet.
>
>

Hello,
Thanks for your interest in Amelogenesis Imperfecta. Please, feel free to use the images in Fig 1A and B from my publication in your report. If possible, could you send me a copy of the report?

best regards
Carina

-----Original Message-----
From: mélina binet [mailto:melina.binet@yahoo.fr]
Sent: 5 mars 2007 15:33
To: Kärrman-Mårdh, Carina
Subject: authorization request

Hello,

My name is Mélina Binet and I'm a dentist student in Nantes (France).
Currently I carry out a report about the contribution of genetics in the understanding of dental anomalies and I would need your authorization in order to publish images in my report.
It is about the Fig. 1 A and B which are in your article called "A nonsense mutation in the enamelin gene causes local hypoplastic autosomal dominant amelogenesis imperfecta (AIH2)" drawn from Human Molecular Genetics, in 2002, Vol.11, N°.9, p.1070.

In advance I thank you for the assistance which you will bring to me.

Mélina Binet.

.

Hello,

Bien sure tu peux utilizer cet figure.

Bon chance,

Isaac

> Hello,
>
> My name is Mélina Binet and I'm a dentist student in Nantes (France).
> Currently I carry out a report about the contribution of genetics in the
> understanding of dental anomalies and I would need your authorization in
> order to publish images in my report.
> It is about the Fig.1C which are in your article called "A gene network
> model accouting for development and evolution of mammalian teeth" drawn
> from Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States
> of America, in 2002, Vol.99, N°.12, p.8117.
>
> In advance I thank you for the assistance which you will bring to me.
>
> Mélina Binet.
>
>
>
>
>
>

Dear Mélina,
This is perfectly fine. Good luck with your report!
-Kristina

Kristina Lejon, PhD, Docent
Department of Clinical Microbiology
Division of Immunology

Umeå University
SE-901 87 Umeå
SWEDEN
Phone: +46 (0)90-785 35 76
Fax: +46 (0)90-785 22 50
http://www.umu.se/climi/immuno/Lejon%27s%20home%20page/Kristina%20Lejon%27s%20group%20pages.htm

---

Från: mélina binet [mailto:melina.binet@yahoo.fr]
Skickat: den 5 mars 2007 14:28
Till: kristina.lejon@climi.umu.se
Ämne:

Hello,

My name is Mélina Binet and I'm a dentist student in Nantes (France).
Currently I carry out a report about the contribution of genetics in the understanding of dental anomalies and I would need your authorization in order to publish images in my report.
It is about the Fig.2a which is in your article called "EDAR mutation in autosomal dominant hypohydrotic ectodermal dysplasia in two Swedish families" drawn from BMC medical genetics in 2006, Vol.7, N°.80.

In advance I thank you for the assistance which you will bring to me.

Mélina Binet.

melina
no problem if it is in a report
if it is in a journal you would need to get permission from the publisher
martyn

On 5 Mar 2007, at 15:09, mélina binet wrote:

> Hello,
>
> My name is Mélina Binet and I'm a dentist student in Nantes (France). Currently I carry out a report about the contribution of genetics in the understanding of dental anomalies and I would need your authorization in order to publish images in my report.
> It is about the Fig. 3A which are in your article called "Neural crest cells and patterning of the mammalian dentition" drawn from Journal of Experimental Zoology Molecular and Developmental Evolution, in 2006, Vol.306, N°.3, p.257.
>
> In advance I thank you for the assistance which you will bring to me.

Mélina Binet.

Hello,

My name is Mélina Binet and I'm a dentist student in Nantes (france).

Currently I carry out a report about the contribution of genetics in the understanding of dental anomalies and I would need your authorization in order to publish images in my report.
It is about the Fig. 1 which is in your article called "A nonsens mutation in Msx1 causes Witkop syndrome" published in the American Journal of Human Genetics in 2001 (69) p 69.

In advance I thank you for the assistance which you will bring to me.

Mélina Binet.

Hi,

You have my permission. Good luck with your report.
--
Sincerely yours,

Bjorn R. Olsen, MD,PhD
Hersey Professor of Cell Biology
Dean for Research
Harvard School of Dental Medicine
188 Longwood Avenue, Boston, MA 02115

Phone: 617-432-1874
Fax: 617-432-0638

Dear Mélina Binet
We hereby grant you permission to reprint the material detailed below at no charge in your thesis subject to the following conditions:

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies.

2. Suitable acknowledgment to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier".

3. Your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form.

4. Reproduction of this material is confined to the purpose for which permission is hereby given.

5. This permission is granted for non-exclusive world English rights only. For other languages please reapply separately for each one required. Permission excludes use in an electronic form other than submission. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for permission

6. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

Yours sincerely

Jennifer Jones
Rights Assistant
Your future requests will be handled more quickly if you complete the online form at www.elsevier.com/permissions
Elsevier Limited, a company registered in England and Wales with company number 1982084, whose registered office is The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB, United Kingdom.

Product: Customer Support
Component: Obtain Permission
Web server: http://www.elsevier.com
IP address: 10.10.24.148
Client: Mozilla/4.0 (compatible; MSIE 6.0; Windows NT 5.1; Wanadoo 6.2)
Invoked from: http://www.elsevier.com/wps/find/obtainpermissionform.cws_home?isSubmitted=yes&navigateXmlFileName=/store/prod_webcache_act/framework_support/obtainpermission.xml

Request From:
Miss Mélina/M BINET
student
Email Address: melina.binet@yahoo.fr

To use the following material:
ISSN/ISBN:
Title: trends in genetics
Author(s): Peters h and Balling R
Volume: 15
Issue: 2
Year: 1999
Pages: 62 - 62
Article title: Teeth: Where and how to make them

How much of the requested material is to be used:
FIGURE 2c
Dr Agnes Bloch-Zupan
DChD, PhD, HDR, MCU-PH, Sciences Biologiques

Faculte de Chirurgie Dentaire de Strasbourg
Universite Louis Pasteur
Centre de reference des manifestations odontologiques de maladies rares
Hopital Civil
1 place de l'Hopital
F-67000 Strasbourg Cedex France
Tel 00 33 3 90 24 39 01 ou 02
Tel 00 33 3 90 24 38 87 ou 39 19
Fax 00 33 3 90 24 39 00

http://www.phenodent.org

Agnes.Bloch-Zupan@dentaire-ulp.u-strasbg.fr

Pas de probleme n'oubliez pas de mentionner l'adresse web et mon nom ainsi que le centre de reference des manifestations odontologiques des maladies rares. Je serai ravie de recevoir un exemplaire de la these. Amicalement. Agnes Bloch-Zupan

On 23/04/07 0:59, "mélina binet" <melina.binet@yahoo.fr> wrote:

> Bonjour,
>
> je suis étudiante en chirurgie dentaire à Nantes et je rédige actuellement une thèse sur "l'apport de la génétique dans la compréhension des anomalies dentaires".
> Dans le cadre de cette thèse, j'ai été amené à connaître la base de données diagnostique "Phenodent".
> Afin de faire passer le message de l'importance de la collecte d'informations phénotypiques sur les anomalies bocco-dentaires, j'ai trouvé intéressant de compléter mon propos par l'introduction, en tant qu'illustration, de la page d'accueil "Phenodent".
> C'est pourquoi, je vous demande l'autorisation de publier cette page d'accueil dans ma thèse.
> Je vous remercie par avance.
> Je vous prie de croire, Madame, en l'assurance de mon sincère dévouement.
>
> Mélina Binet.

Bonjour,
Bien entendu vous avez notre autorisation pour mettre la page d'accueil d'orphanet dans votre thèse.
N'oubliez pas d'y mentionner qu'il y a maintenant un centre de référence pour les anomalies dentaires d'origine génétique à Strasbourg (liste des centres de référence sur la page d'accueil d'Orphanet).
Quand vous aurez soutenu votre thèse, envoyez nous une copie de la première page car nous mentionnons les thèses sur les maladies rares dans notre newsletter.
Tous les voeux de succès.
Cordialement
Ségolène Aymé

BINET (Mélina)-Apport de la génétique dans la compréhension des anomalies dentaires-331f., ill., 177ref., 30cm.-
(Thèse: Chir.Dent. Nantes; 2007)

Résumé:

La dent est un organe d'origine épithélio-mésenchymateuse dont le développement peut présenter de nombreuses anomalies. La connaissance des mécanismes cellulaires mais aussi moléculaires de l'odontogenèse permet une meilleure compréhension de la genèse de ces malformations. Certaines d'entre elles telles que les anomalies de nombre, de forme ou de structure existent dans le contexte de maladies génétiques rares et retiennent de plus en plus l'attention du fait de leur caractère diagnostique voire prédictif. La dent, vue sous cet angle, est considérée comme un marqueur de certaines pathologies. Délivrer au patient des soins fondés sur les données acquises de la science implique de reconnaître ces malformations lors du bilan bucco-dentaire et de les corréler, le cas échéant, à d'autres symptômes pouvant être inclus dans un syndrome.

Rubrique de classement: GÈNÉTIQUE ET EMBRYOLOGIE

Domaine Bibliodent: GÉNÉTIQUE ET EMBRYOLOGIE

Mots clés: GÉNÉTIQUE, ODONTOGENÈSE, MALFORMATIONS DENTAIRES, SYNDROME, RECHERCHE

Mesh: GENETICS, ODONOGENESIS, TOOTH ABNORMALITIES, SYNDROME, RESEARCH

Mots clés Bibliodent: GÉNÉTIQUE, ODONTOGENÈSE, ANOMALIES DENTAIRES, SYNDROME, RECHERCHE

Jury: Président : Madame le Professeur Christine FRAYSSÈ
Assesseurs : Monsieur le Professeur Alain JEAN
Madame le Docteur Brigitte ALLIOT-LICHT
Monsieur le Docteur Assem SOUEIDAN

Adresse de l'auteur: melina.binet@yahoo.fr